

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie
und Klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät
Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Die Darstellung der Rheumatoiden Arthritis im Frühstadium mittels Streulichtanalyse der proximalen Interphalangealgelenke

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Susanne Blind
aus Oberhausen

Dekan: Herr Prof. Dr. med. J. Dudenhausen

Gutachter: 1. Frau PD Dr. med. M. Backhaus
2. Herr Prof. Dr. med. h.c. J. R. Kalden
3. Herr Prof. Dr. sc. nat. J. Beuthan

Datum der Promotion: 20. April 2004

Abstract

Titel: Die Darstellung der Rheumatoiden Arthritis im Frühstadium mittels Streulichtanalyse der proximalen Interphalangealgelenke

Zielstellung: In dieser Studie wird eine neues laser-basiertes bildgebendes Verfahren zur Darstellung entzündlich-rheumatischer Veränderungen der Fingergelenke evaluiert und mit den etablierten Verfahren Röntgen, Sonographie und Magnetresonanztomographie verglichen.

Methoden: Die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) von 102 Patienten mit Verdacht auf Rheumatoide Arthritis (RA) und 40 Kontrollpatienten wurden mit der Laser-Streulicht-Analyse untersucht und die daraus resultierende mathematische Funktion des Streulichtverteilungsbildes mittels fünf verschiedener Kennwerte berechnet. Als Referenz wurden 1136 PIP klinisch untersucht, 800 Röntgenaufnahmen angefertigt, 688 Sonographien und 208 magnetresonanztomographische Bilder erstellt, die zur Klassifizierung der Entzündungsaktivität dienten.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigten, dass die untersuchten Kennwerte Breite, Asymmetrie, Steilheit links, Steilheit rechts und Intensität keine Korrelation mit dem Entzündungsgrad des Gelenks mit früher Rheumatoider Arthritis gaben.

Schlussfolgerung: Zum jetzigen Stand der Entwicklung erbringt die laser-basierte Streulichtanalyse in der Diagnosefindung der RA keinen Fortschritt, da gesunde Gelenke von floride entzündeten nicht differenziert werden können.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die Ursache hierfür in einer zu hohen Sensitivität und mangelnder Reproduzierbarkeit bei der Fingerpositionierung in der Apparatur des Gerätes zu suchen ist.

Rheumatoide Arthritis, Bildgebung, Streulichtanalyse, Transillumination

Abstract

Title: Imaging of early rheumatoid arthritis with scattering light analysis of the proximal interphalangeal joints

Objective: In this study a novel laser-based imaging technique for early rheumatoid arthritis of the finger joints is evaluated and compared to radiography, ultrasound and magnetic-resonance-tomography.

Methods: The proximal interphalangeal joints (PIP) of 102 patients with early

rheumatoid arthritis (RA) and 40 patients of a control group were measured with laser scattering light analysis and five values describing the resulting image were calculated. The clinical examination of 1136 PIP, 800 x-rays, 688 ultrasound-pictures and 208 magnetic resonance pictures were taken as reference to assess the acuity of inflammation.

Results: No correlation was seen for the values to calculate the scattering light image curve (width, asymmetry, left and right skewness and intensity) and the severity of finger joint inflammation.

Conclusion: At present the new laser-based imaging technique is not superior to the usual imaging methods for diagnosis of RA This is probably due to a too high sensitivity and a lack of reproducibility for finger positioning in the measuring unit.

Rheumatoid Arthritis, Imaging, Scatering Light Analysis, Transillumination

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Dr. Marianne Blind und Dr. Rüdiger Blind.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Warum bedarf es eines neuen Verfahrens in der Bildgebung der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen?	1
1.2	Die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen	3
1.3	Bildgebende Verfahren in der Diagnostik	7
1.4	Das Prinzip des Synthetic Aperture Linking	12
2	Zielstellung der Arbeit	18
3	Patienten und Methoden	20
3.1	Die Patienten: Auswahlkriterien und Gruppenaufteilung	20
3.2	Methoden	21
3.3	Aufbau der Lasermesseinheit	25
4	Ergebnisse	32
4.1	Kennwertdarstellung aller Stadien	32
4.2	Kennwertdarstellung der Stadien "0" und "3"	47
4.3	Wiederholungsmessungen am gleichen Probanden	56
5	Diskussion	58
5.1	Einordnung der Ergebnisse	58
5.2	Methodenkritik	65
5.3	Ausblick	66
6	Zusammenfassung	68

1 Einleitung

1.1 Warum bedarf es eines neuen Verfahrens in der Bildgebung der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen?

Transferiert man international ermittelte Prävalenzraten rheumatischer Erkrankungen auf die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (BRD), erhält man eine Zahl von ca. 3.5 Millionen Menschen, die aufgrund einer chronisch-rheumatischen Erkrankung medizinische Betreuung benötigen. Ein Siebtel der Gesamtmorbidität in den Industriestaaten wird durch rheumatische Erkrankungen verursacht und 20 - 25 % aller Konsultationen beim Hausarzt erfolgen wegen rheumatischer Beschwerden. So wurden 1999 in der BRD beispielsweise 1 189 836 Patienten wegen Krankheiten des Skeletts, der Muskeln und des Bindegewebes stationär behandelt, davon 44 007 wegen chronisch-entzündlicher Arthropathien mit der Rheumatoiden Arthritis (RA) als am häufigsten vertretenen Krankheit [**STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN** /2002].

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis bedeuten auf lange Sicht oftmals langfristige Hospitalisierung, Invalidität und eine herabgesetzte Lebenserwartung [**WALLBERG-JONSSON** /1997]. Sowohl die immensen Kosten für Diagnostik und Therapie dieser Patienten, als auch die temporäre Arbeitsunfähigkeit und das frühzeitige Ausscheiden aus dem Erwerbsleben haben bedeutende volkswirtschaftliche Konsequenzen: So liegt der durchschnittliche Arbeitsausfall bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn bei etwa einem Drittel ihrer Arbeitszeit [**MERKESDAL** /1998]. Nach 3-jähriger Krankheitsdauer ist nahezu jeder Dritte der werktätigen Patienten erwerbsunfähig, häufig mit der Folge einer Frühberentung [**MAU** /1997, **MAU** /1999].

Der Verlauf und die Prognose der Rheumatoiden Arthritis sind entscheidend von ihrer frühzeitigen Entdeckung und einem frühestmöglichen Therapiebeginn abhängig [**SYMMONS** /1998]. Die Gelenkdestruktion bei dieser Erkrankung wird durch einen entzündlichen Prozess unterhalten. Eine frühe, medikamentöse Entzündungseindämmung vermag die Progression der Knochenzerstörung aufzuhalten [**STENGER** /1998, **PINCUS** /1999].

Die Diagnostik der RA stützt sich heute auf die klinische Untersuchung, auf die Analyse der Entzündungswerte im Blut und die bildgebenden Verfahren. Letztere sind Thema

dieser Arbeit, im Besonderen die Evaluation der neuen Synthetic-Aperture-Linking-Technik (SAL), die entzündliche Veränderungen im Gelenk mittels Streulichtanalyse misst. Die bereits etablierten Verfahren der bildgebenden Diagnostik, das Röntgen, die Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT), decken jedes einen Großteil der diagnostischen Fragestellungen ab. Das Röntgen eignet sich besonders dafür, die für die RA pathognomonischen, Knochenerosionen darzustellen, die 70 % der Patienten nach einem Krankheitsverlauf von drei Jahren aufweisen [HEIJDE /1995]. Diese sind frühestens 6 Monate nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome im Röntgenbild sichtbar. Da es aber ein therapeutisches Ziel ist, Erosionen, die das Resultat eines weit fortgeschrittenen entzündlichen Prozesses sind, zu verhindern, stellen die frühen Stadien der RA den Untersucher vor ein Problem: Die wuchernde Synovitis, die Ursache der Gelenkzerstörung, sollte sich in den bildgebenden Verfahren so darstellen, dass Rückschlüsse auf die Entzündungsaktivität und eine Beurteilung der Aggressivität der Erkrankung möglich sind. Dies ist einerseits im Hinblick auf eine frühzeitige Festlegung der Diagnose, andererseits zur Anpassung einer Therapie erforderlich. Etwa 84 % der RA-Patienten werden mit Medikamenten behandelt, deren gravierende Nebenwirkungen ein sorgfältiges Abwägen ihres Einsatzes und genaueste Abstimmung der Dosierung verlangen [YOUNG /2000].

Sowohl die Magnetresonanztomographie als auch die Sonographie können Aufschluss über die Entzündungsaktivität geben, weil sie die Weichteilveränderungen im Gelenk sichtbar machen.

Die vom Institut der Laser- und Medizin-Technologie GmbH der Freien Universität Berlin (LMTB) entwickelte SAL-Technik soll in dieser Studie neben diese Verfahren gestellt werden, um aufzuzeigen, was sie als diagnostisches Werkzeug und im Bereich der Therapiekontrolle leistet. Bisher sind weder Röntgen, noch MRT oder Sonographie in die Remissionskriterien der ACR (American College of Rheumatology) von 1981 integriert [PINALS /1981]. Da sich das Streulicht mit verminderter Hämoperfusion und Reduktion von Entzündungszellen in der Synovia verändert, wäre es möglich, dass die Wirkung eines Medikaments unmittelbar kontrollierbar würde. Bewährt sich das SAL-Verfahren als Mittel zur Beurteilung entzündlich-rheumatischer Veränderungen im Gelenk, könnte es aufgrund seiner einfachen Handhabung und seiner im Vergleich geringen Anschaffungskosten als Screeningmethode in der rheumatologisch orientierten Praxis eingesetzt werden.

1.2 Die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

1.2.1 Die Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (Synonym: chronische Polyarthritis) ist mit einer Prävalenz von 0.3 - 1.0 % die häufigste entzündlich-systemische Bindegewebserkrankung [CIMMINO /1998]. Sie manifestiert sich in erster Linie an der Synovialmembran der Gelenke, daneben können Schleimbeutel, Sehnenscheiden, Gefäße, Augen sowie seröse Häute und innere Organe betroffen sein. Ihr chronischer, meist schubweiser Verlauf führt im Spätstadium zu schweren Gelenkdestruktionen, Deformierungen und Ankylosen (Gelenkversteifungen) und damit häufig zur Invalidität. Frauen sind im Vergleich zu Männern im Verhältnis 3 : 1 betroffen; das Hauptmanifestationsalter der Autoimmunerkrankung liegt zwischen dem 35. - 45. Lebensjahr.

Ungeklärt ist bisher die genaue Immunpathogenese: Eine genetische Disposition wurde für Träger von HLA-Antigenen festgestellt, die eine bestimmte Aminosäuresequenz, das sogenannte Shared Epitope aufweisen [REVEILLE /1996]; so sind beispielsweise 70 - 75 % der Patienten mit seropositiver RA positiv bezüglich des Merkmals HLA-DR 4.

Anhand von bei RA-Patienten gefundenen Antikörpermustern hat man Autoantigene (Kollagen II, Sa, Filaggrin) und Xenoantigene (DNA-J des Epstein-Barr-Virus; Heat-shock-Proteine bakteriellen, viralen oder parasitären Ursprungs) definiert, die eine multifaktorielle Genese nahelegen. Es wird angenommen, dass eine trauma- oder infektionsbedingte abnorme Antigenpräsentation eine Transformation synovialer Fibroblasten triggert. Eine Produktion von anti-apoptotischen Signalmolekülen und vermehrte Expression von Protoonkogenen verlängert die Lebensdauer der RA-Fibroblasten und induziert eine massive Hyperplasie der Deckzellschicht. Zusammen mit ins Gelenk eingewanderten Makrophagen und T-Zellen bilden die synovialen Fibroblasten ein parakrines, sich selbst stimulierendes Netzwerk. Sezerniert werden Adhäsionsmoleküle, die das Anbinden an die Knorpelmatrix ermöglichen, Metalloproteinasen und Kathepsine, die sie degradieren und Zytokine wie IL-1 und TNF-alpha. Zusammen mit endogenen Antigenen, die mit den von B-Zellen produzierten Antikörpern reagieren und durch Gewebszerstörung freigesetzten Zytokinen, entfachen und unterhalten sie eine Entzündung der Synovialis, deren Übergreifen auf Knorpel und Knochen eine allmähliche Zerstörung der Gelenkflächen

nach sich zieht.

Typisch für die RA im Frühstadium ist neben unspezifischen Allgemeinsymptomen der symmetrische Befall der Finger-, Hand- und Zehengelenke mit Druckschmerzhaftigkeit, Schwellung der Gelenkkapsel und Sehnenscheide sowie Morgensteifigkeit. Im Verlauf können alle Gelenke involviert werden, daneben sind Rheumaknoten, Gefäßentzündungen und Herz-, Lungen-, Nieren- und Augenmanifestationen als extraartikuläre Komplikationen möglich.

Die Diagnostik der RA ruht neben der ausführlichen Anamneseerhebung und dem klinischen Untersuchungsbefund auf drei Säulen: der Klinik, der Laboranalyse und den bildgebenden Verfahren; sie orientiert sich an den revidierten Kriterien des American College of Rheumatology (s. Tab. A). Klinisch sind Morgensteifigkeit und Arthritis über einen Zeitraum von 6 Wochen maßgeblich. Serologisch wegweisend sind Rheumafaktoren (RF), die im Verlauf eines Erkrankungsjahres bei 70 - 80 % der Patienten zu finden sind. Antinukleäre Antikörper, Anämie, Leukozytose und Granulozytose, sowie erhöhte Entzündungsparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein) sind weitere Hinweise, die sowohl zur Diagnostik als auch zur nachfolgenden Beurteilung der Aktivität herangezogen werden können.

Tab. 1: 1987 modifizierte Kriterien zur Klassifikation der RA des American College of Rheumatology [ARNETT /1988]

4 der 7 Kriterien müssen zur Klassifikation erfüllt sein
• Morgensteifigkeit von mindestens 1 h Dauer über einen Zeitraum > 6 Wochen
• Arthritis in ≥ 3 Gelenkregionen (mit fluktuierender Kapselschwellung) > 6 Wochen
• Arthritis an Hand oder Fingergelenken (Hand, MCP, PIP) > 6 Wochen
• Symmetrische Arthritis (gleichzeitig, beidseits dieselbe Gelenkregion) > 6 Wochen
• Rheumaknoten (subkutan über Knochenvorsprüngen der gelenknahen Streckseiten)
• Rheumafaktoren-Nachweis (IgM-Anti-IgG)
• Typische radiologische Veränderungen (gelenknahe Osteoporose und/oder Erosionen)

Zum Zeitpunkt der gesicherten Diagnose wird mit einer multimodalen Therapie, bestehend aus Krankengymnastik, Ergotherapie, physikalischen Anwendungen und in erster Linie der medikamentösen, systemischen Therapie begonnen. Ziel ist die Patienten zu einer kompletten Remission zu führen. Die Tendenz geht heute in Richtung einer aggressiven Frühbehandlung, das heißt frühestmöglicher Einsatz einer hochdosierten Basistherapie, um irreparable Knochenschäden möglichst nicht entstehen zu lassen [IRVINE /1999, ST.CLAIR /2002]. Zu den Basistherapeutika gehören Zytostatika (Methotrexat), Immunsuppressiva (Cyclosporin, Azathioprin, Leflunomid), Antimalaria-Medikamente (Hydroxychloroquin) und andere immunmodulatorische Substanzen (Goldverbindungen). Sie werden der Krankheitsaktivität angepasst und greifen in die Abläufe des Immunsystems über noch ungeklärte Mechanismen ein. Aufgrund ihrer Nebenwirkungen erfordern alle Remissionsinduktoren regelmäßige Kontrolluntersuchungen und oftmals bei ungenügender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit den Wechsel zu einem anderen Präparat. Bei aggressiven Verläufen werden die erst kürzlich zugelassenen TNF-alpha-Antagonisten als Monotherapie (Etanercept) [GENOVESE /2002] oder in Kombination mit MTX (Infliximab) empfohlen. Sie sind in der Lage das Fortschreiten der Erosionen bei einem erheblichen Teil der Patienten zum Stillstand zu bringen [JONES /2003, BANKHURST /1999, WEINBLATT /1999], haben aber allergische Reaktionen, Antikörperentwicklung und eine erhöhte Inzidenz von Lymphomen als mögliche unerwünschte Folgen [BELL /2000].

Kombiniert werden die Basistherapeutika mit Glucocorticoiden, die zur schnellen symptomatischen Besserung eingesetzt werden, aber, wie in neueren Studien belegt ist, auch die radiologische Progression hemmen [WASSENBERG /1999]. Der zusätzliche Einsatz Nichtsteroidaler Antirheumatika (z.B. Ibuprofen, bzw. selektiver Cyclooxygenase-II-Hemmer) bewirkt neben seinem analgetischen Effekt auch eine Entzündungshemmung. Zur lokalen Behandlung stehen zusätzlich corticoidhaltige Gelenkinjektionen, die operative Entfernung der Gelenkmembran und das Einbringen radioaktiver Substanzen zur Eindämmung der wuchernden Synovialis zur Verfügung.

Differentialdiagnosen zur RA

Das Frühstadium einer Rheumatoiden Arthritis ist von anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises schwer abzugrenzen: Morgensteifigkeit, Kraftlosigkeit der Hände und symmetrische Polyarthritiden kleiner Gelenke können auch Symptome

einer Kollagenose, einer seronegativen Spondylarthritis oder einer aktivierten Arthrose sein. Die Diagnose RA im Frühstadium ist daher meist eine Ausschlußdiagnose. In dieser Studie war die Entzündung des proximalen Interphalangealgelenks das ausschlaggebende Kriterium für eine Untersuchung mit dem SAL-Verfahren, daher sind auch Patienten mit Spondylarthropathien wie der Psoriasisarthritis oder Arthritiden noch unklarer Genese aufgenommen worden. Auf diese Krankheitsbilder des rheumatischen Formenkreises wird im Folgenden kurz eingegangen.

1.2.2 Spondylarthropathien am Beispiel der Psoriasisarthritis (PsA)

1 - 2 % der Bevölkerung leiden an der Hauterkrankung Psoriasis (Synonym: Schuppenflechte), bei 10 - 20 % von ihnen entwickeln sich Gelenkmanifestationen. Erkrankungsmaxima liegen zwischen dem 15. - 30. Lebensjahr und um das 55. Lebensjahr ohne Bevorzugung eines Geschlechts.

Es werden fünf Befallsmuster unterschieden, wobei die asymmetrische Oligoarthritis das häufigste Erscheinungsbild ist, gefolgt von der symmetrischen Polyarthritis. Typisch ist neben runden, schuppigen Plaques der Haut und Nagelveränderungen (Tüpfelung, Querrfurchen, weiße Flecken) der transversale oder strahlenartige Befall der Hände und Füße mit Bevorzugung der Fingermittel- und Fingerendgelenke (PIP und DIP). Es treten Enthesiopathien (schmerzhafte Entzündungen der Sehnenansätze) und Synchondrosen (Verknöcherung von bindegewebigen Gelenkverbindungen) auf. Das Sacroiliakalgelenk und die Wirbelkörper, ebenso wie das Klavikulargelenk sind häufig von der Entzündung betroffen.

Für die Diagnostik ist das klinische Bild ausschlaggebend; darüberhinaus gibt das Röntgenbild Hinweise, wenn Bindegewebsschwellungen, Erosionen oder für die PsA typische Proliferationen neben Erosionen des Knochens vorliegen.

Die Therapie gestaltet sich ähnlich wie bei der RA: Eingesetzt werden Nichtsteroidale Antiphlogistika und dem Krankheitsverlauf angepaßte Basistherapeutika. Steroide sind meist ohne Nutzen für die Gelenksymptomatik. Insgesamt verursacht die PsA in 30 % ihrer Verläufe bleibende Behinderungen, bei 5 % kommt es zu schweren Deformationen. Milde, subklinisch verlaufende Formen sind ebenso möglich.

1.2.3 Kollagenosen am Beispiel des systemischen Lupus erythematoses (SLE)

Kollagenosen sind chronisch-entzündliche Erkrankungen des Gefäß- und Bindegewebsapparats, denen ein Autoimmunprozess zugrunde liegt. Zu ihnen zählen neben dem systemischen Lupus erythematoses, die Sklerodermie, das Sjögren-Syndrom und Mischkollagenosen, wo Patienten Symptome der unterschiedlichen Kollagenosen zeigen. Im Anfangsstadium der Erkrankungen ist eine sichere Zuordnung der Symptome zu einer Diagnose häufig nicht möglich. Unter Undifferentiated Connective Tissue Disease (= UCTD / = undifferenzierte Kollagenose) werden daher Patienten geführt, deren endgültige Diagnose noch nicht feststeht. Der systemische Lupus erythematoses ist die häufigste Kollagenose. Neben den Gelenken können auch die Haut, Niere, seröse Häute, das zentrale Nervensystem oder das Blut betroffen sein. Zwischen dem 15. und dem 65. Lebensjahr erkranken Frauen 6 - 10 mal häufiger als Männer in diesem Lebensabschnitt. Der Krankheitsauslöser ist unbekannt, im Krankheitsverlauf kommt es zu Immunkomplexablagerungen, die Organschäden bedingen. Steht eine symmetrische Polyarthrit der Fingergelenke am Beginn der Erkrankung, fällt eine Abgrenzung gegenüber der Rheumatoiden Arthritis schwer. Der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) und das Fehlen von Erosionen im Röntgenbild weisen zwar auf einen Lupus hin, schließen aber eine RA nicht aus. Auch Rheumafaktoren sind beim SLE gelegentlich vorhanden. Ein weiterer Hinweis auf tiefgreifende immunologische Veränderung sind die pathognomonischen ds-DNS-Antikörper und das Muster des Organbefalls. Die Therapie des akuten Schubes besteht im Einsatz von Kortikoiden, während in der Langzeittherapie mit Immunsuppressiva und Antimalariamedikamenten behandelt wird.

1.3 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik

1.3.1 Röntgen

Besteht der Verdacht auf Vorliegen einer Rheumatoiden Arthritis, gehören neben der klinischen Untersuchung und der Analyse der Laborparameter Röntgenaufnahmen der Hände und Füße zur Basisdiagnostik. Radiologische Veränderungen sind eines der sieben 1987 aufgestellten Klassifikationskriterien des ACR. Jährliche, bei aggressivem Verlauf auch halbjährliche Kontrolluntersuchungen werden zur Verlaufsbeobachtung angeraten. Damit stellt das Röntgen noch immer das gebräuchlichste und am

häufigsten eingesetzte Verfahren dar, den Standard der Detektion und Quantifizierung der Gelenkdestruktion. Es ist kostengünstig, leicht zugänglich und ermöglicht eine permanente Dokumentation.

Zu den frühen Veränderungen zählen die spindelförmige Weichteilschwellung um das Gelenk und die gelenknahe Demineralisation, einem aus erhöhter Zytokinausschüttung mit gesteigerter Osteoblasten- und -klastenaktivität resultierenden Knochenumbauphänomen. Beide sind nicht spezifisch für die RA und spiegeln die Entzündungsaktivität nur ungenügend durch die artikuläre Volumenvermehrung und Dichteanhebung oder -abschwächung wieder. Intraartikuläre Strukturen, das entzündete Synovialgewebe oder Knorpel entziehen sich der direkten Beurteilung [LINGG /1996]. Bei 70 % der RA- Patienten treten schon im ersten Jahr nach der Diagnose Erosionen auf [HEIJDE /1995] und die Progression ist in den ersten zwei Jahren weit größer als in den darauffolgenden [FEX /1996]. Da es Therapieziel ist, Erosionen zu vermeiden, ist das konventionelle Röntgen für den sensiblen Zeitraum von Beginn der Erkrankung bis zum Auftreten der ersten erosiven Veränderungen weniger geeignet. Kleine Erosionen, die sich in der Magnetresonanztomographie darstellen, werden zum Teil vom Röntgen nicht erfasst [ALASAARELA /1998, BACKHAUS /1999].

Im Röntgenkontrast bilden sich aufgrund ihrer Dichte vornehmlich die knöchernen Gelenkstrukturen ab, daher eignen sich Röntgenaufnahmen in erster Linie zur Beurteilung der späteren Stadien der RA, wenn das aggressive Einwachsen der synovialen Fibroblasten den Knorpel soweit zerstört hat, dass der Knochen angegriffen wird.

Gelenkkonturunregelmäßigkeiten und Erosionen der „bare areas“ sind frühe Zeichen der eigentlichen Knochendestruktion; subchondrale Erosionen, Usuren (sogenannte Direktzeichen), Gelenkspaltverschmälerung, diffuse Osteoporose und schließlich Subluxationen und Ankylosen sind die Spätfolgen, die das Röntgenbild als Summe des abgelaufenen Prozesses wiedergibt. Ausgewertet werden die Veränderungen mittels verschiedener semiquantitativer Scoring-Methoden, die zum Beispiel Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung zählen [SHARP /1985] oder die Anzahl der erosiven Spätschäden anhand radiologischer Referenzbilder einordnen [LARSEN /1977]. Das ermöglicht eine serielle Dokumentation und Evaluation des Krankheitsverlaufs und durch Vergleich ein Abschätzen der Prognose. Frühes Auftreten von Erosionen im

Röntgenbild lässt auf einen aggressiven Verlauf schließen, außerdem korreliert die Gelenkzerstörung mit dem Verlauf des CRP, allerdings erst mit einer zeitlichen Verzögerung von 6 - 12 Monaten [**LEEUVEN** /1993]. Als nachteilig hat sich erwiesen, dass die Scores keinerlei Aussage über die aktuelle Krankheitsaktivität oder Funktion der Gelenke enthalten. Heilungsphänomene werden vernachlässigt, auch wenn der geübte Betrachter zwischen floriden, heilenden und geheilten Erosionen differenzieren kann. Das schränkt die Einsatzfähigkeit des Röntgens zur Bewertung von Therapieeffekten erheblich ein [**SHARP** /2000].

1.3.2 Sonographie

Die Sonographie (Synonym: Ultraschall / US) ist in der Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis ein ergänzendes Verfahren und eignet sich besonders zur Darstellung von Weichteilveränderungen [**FORNAGE** /1989]. Eingesetzt wird sie derzeit vornehmlich zur Beurteilung großer Gelenke. Zu den häufigsten Fragestellungen gehören die Synovitis und der Gelenkerguss, also das entzündliche Substrat im Gelenkbinnenraum einschließlich des RA-Synoviums, die mittels Ultraschall sicher zu beantworten sind [**SELL** /1993, **LUND** /1995, **KELLNER** /1993]. Usuren, Erosionen und Riesenzysten am Knochen sind weitere Befunde im Ultraschallbild. Sie gehören allerdings noch nicht zu den primären Untersuchungsindikationen.

An den Finger- und Handgelenken ist der Einsatz der Sonographie aufgrund des hohen Zeitaufwands der Untersuchung noch nicht sonderlich verbreitet, auch wenn hoch auflösende Schallköpfe mittlerweile eine gute Bildqualität liefern. Schallköpfe mit einer Frequenz von mindestens 7.5 MHz und eine Vorlaufstrecke sind für eine gute Beurteilbarkeit der Weichteilveränderungen Bedingung [**MILBRADT** /1990]. Hiermit können beispielsweise die Streck- und Beugesehnen der Finger, vor allem wenn typisch rheumatische Veränderungen wie Tenosynovitis vorliegen gut beurteilt werden, da sich die Sehne im Bereich des Ergusses gestochen scharf gegen die umgebende Flüssigkeit abhebt [**GRASSI** /1995, **OLIVIERI** /1996]. Bei Einsatz von höher frequenten Schallsonden (12-15°MHz) kann auf den Einsatz einer Vorlaufstrecke verzichtet werden.

Die Vorteile der Sonographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind eine breite Verfügbarkeit mit der Option der „bed-side“-Untersuchung und ein verhältnismäßig geringer Kostenaufwand. Als nichtinvasives, nebenwirkungsarmes

Verfahren spricht nichts gegen eine häufige Anwendung zur Einordnung der Entzündungsaktivität und zur Verlaufsbeobachtung. Der Hauptvorteil liegt allerdings in der Möglichkeit der dynamischen Untersuchung, die unmittelbar Aufschluss über funktionelle Aspekte des Gelenks gewähren kann. Weichteilveränderungen sind sonographisch zuverlässig zu beurteilen und erreichen etwa eine der klinischen Untersuchung vergleichbare Treffsicherheit [SELL /1992]. Selbst bei klinisch inapparenter Entzündung sind mit 10 - 13 MHz Schallköpfen synovitische Veränderungen sichtbar. Damit eignet sich die Ultraschalltechnik zur Objektivierung der Arthritis vor Auftreten direkter Zeichen, wenn bei klinisch unklarer RA das Röntgenbild noch keine Veränderung zeigt. Ein daraus resultierender Nachteil ist aber, dass die dargestellten Weichteilveränderungen unspezifisch und nicht pathognomonisch für die Rheumatoide Arthritis sind. Außerdem gestaltet sich die Differenzierung zwischen Exsudation, synovialer Proliferation und Fibrinbildung problematisch [LUND /1995]. Artefakte durch akustische Faseranisotropie und Bildung von Schallschatten erschweren die Beurteilung von Kapselbandapparat und zentralen Knorpelabschnitten. Inzwischen wird die Sonographie auch zur Beurteilung von Knochendefekten herangezogen: Selbst Stellen vermehrter Knochenresorption und kleine Erosionen stellen sich frühzeitiger dar als im Röntgenbild [BACKHAUS /1999, GRASSI /2001]. Oberflächlich liegende Erosionen werden dabei eher detektiert als Erosionen in tieferen Schichten [BACKHAUS /2002].

Als Weiterentwicklung der Ultraschalltechnik ist die 3D-Sonographie erwähnenswert. Bei der Einsicht in den Gelenkbinnenraum ist sie aussagekräftiger, zum Beispiel kann zwischen Erguss und proliferativer Synovitis differenziert werden, bisher aber nur bei insgesamt schlechterer Bildqualität [KELLNER /1994]. Die Dopplersonographie ermöglicht es die paraartikuläre Hyperämie der frühen Entzündungsphase darzustellen und daraus auf die Aktivität des Synoviums und die Größe des Gelenkbinnenraums zu schließen [QVISTGAARD /2001].

1.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie basiert darauf, dass Protonen im Gewebe durch ein Magnetfeld gleich polarisiert werden, dann elektromagnetische Wellen definierter Frequenz absorbieren und bei der Rückkehr in ihre ursprüngliche Ausrichtung messbare elektromagnetische Signale aussenden. Das Verfahren bietet eine hohe

Ortsauflösung, einen sehr guten Weichteilkontrast und eine multiplanare Darstellung in beliebigen Bildebenen. Trotzdem war der Wert des Einsatzes an kleinen Gelenken zunächst umstritten. Bei der Beurteilung der zahlreichen Strukturen auf kleinstem Raum bereitete die richtige Schichtung Schwierigkeiten. Ein geringer Schichtabstand von 0.5 - 1.0 mm erwies sich als notwendig, um das Volumen der Synovialis genau eruieren zu können [**OSTERGAARD** /1996].

Die Magnetresonanztomographie ist in der Diagnostik der RA ein Ergänzungsverfahren und speziellen Fragestellungen vorbehalten, zum Beispiel der Synovitis bei der frühen RA [**FOLEY-NOLAN** /1991, **JORGENSEN** /1993, **VIERMETZ** /1992]. Nach i.v.-Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels, zum Beispiel Gadolinium-DTPA, stellen sich die entzündlichen Veränderungen des periartikulären Weichteilgewebes dar. Das Kontrastmittel reichert sich in den synovitischen Proliferationen schneller an als im Erguss und ermöglicht somit eine Differenzierung. Sogar zwischen aktivem, hypervaskularisiertem und inaktivem, fibrösem Pannus kann unterschieden werden, da das Kontrastmittelenhancement mit der synovialen Vaskularisierung korreliert [**KÖNIG** /1990, **JEVTIC** /1996]. An Probanden, deren Hände noch keine röntgenologischen Direktzeichen zeigten, wurde nachgewiesen, dass die Kernspintomographie mit größerer Sensitivität als die klinische Untersuchung Frühzeichen der RA wiedergibt [**GOUPILLE** /2001, **SUGIMOTO** /2000]. Sowohl die Signalintensität des Enhancements als auch die Quantifizierung des Synovialisvolumens lassen Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität zu und gehen mit der klinischen Symptomatik parallel [**POLISSON** /1995, **BACON** /1991]. Daher wäre die Magnetresonanztomographie prinzipiell dazu geeignet eine Remission zu definieren und therapeutische Effekte anzunähern [**LEE** /1997].

Was die Darstellung von knöchernen Veränderungen betrifft, deckt sie eher die frühen, kleineren Erosionen und Zysten ab. Im Vergleich zum Röntgen werden mehr Erosionen entdeckt [**BACKHAUS** /1999, **KLARLUND** /2000], größere Erosionen können aber auf dem Röntgenbild besser beurteilt werden [**CORVETTA** /1992]. Verglichen mit der Sonographie können tiefliegende Erosionen im MRT besser gesehen werden [**BACKHAUS** /2002]. Bei RA-Patienten wurde festgestellt, dass die meisten Erosionen Kontrastmittel anreichern, was bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen nicht der Fall war [**TONOLLI-SERABIAN** /1996]. Trotzdem gestaltet sich die Differenzierung zwischen den verschiedenen Chronic Inflammatory Joint Diseases (CIJD) allein durch die MRT als

schwierig.

Den hier genannten Vorzügen der Magnetresonanztomographie steht als gravierender Nachteil vor allem die mangelnde Langzeiterfahrung gegenüber. Obwohl sie für die Cervikalarthritis und die Arthritis der Sakroiliakalgelenke inzwischen ein etabliertes Verfahren darstellt, ist für die Fingergelenke zum Beispiel noch nicht hinreichend bewiesen, ob mit der großen Sensitivität bei der Detektion von Erosionen auch eine hohe Spezifität einhergeht. Die Untersuchung ist relativ aufwendig und zeitintensiv. Da noch nicht viel kleinere Spulen, die eine isolierte Untersuchung der Hände ermöglichen, zur Verfügung stehen, wird dem oftmals bewegungseingeschränkten Patienten das Stillliegen in der Röhre zugemutet. Der erhebliche Kostenaufwand schließt die MRT als diagnostisches Screeningverfahren für die tägliche Praxis derzeit aus und bleibt zur Zeit noch besonderen Fragestellungen vorbehalten.

1.4 Das Prinzip des Synthetic Aperture Linking

SAL ist die Abkürzung für Synthetic Aperture Linking und steht für ein bildgebendes, diaphanoskopisches Verfahren, das auf Wechselwirkungen von Licht und biologischem Gewebe basiert. Passiert ein Lichtstrahl ein System, das sich aus verschiedenen Zell- und Gewebeschichten zusammensetzt, unterliegt er den physikalischen Phänomenen Streuung und Absorption. Streuung setzt sich aus den optischen Phänomenen der Brechung, Interferenz und Reflexion zusammen und bewirkt eine Umleitung der Photonen, zum Beispiel an Membranen, Zellkernen, Mitochondrien etc. [ANDERSON /1981]. Pathologische Vorgänge, wie die Synovitis bei der RA, führen zu einer Änderung der Streueigenschaften des Gewebes im Gelenk. Als Ursache dafür wird einerseits die massive Leukozytenproliferation, die zu einer Trübung der Synovialis führt, andererseits aber auch die Zellvermehrung des wuchernden Pannus und die damit einhergehende Gelenkspaltverschmälerung vermutet. SAL ist ein cw-Verfahren (continues waves), das bedeutet, dass kontinuierlich strahlendes Licht einer festgelegten Wellenlänge das Gelenk von oben her trifft und das austretende, gestreute Abbild gemessen wird. Die Entzündungsvorgänge in Gelenkkapsel und Synovia bedingen eine Abweichung der Lichtausbreitung und damit eine messbare Veränderung des gestreuten Abbildes.

1.4.1 Diaphanoskopische Verfahren

Diaphanoskopie (gr.: diaphanes = durchscheinend) ist der Fachbegriff für die Durchleuchtung des Körpers mittels Licht und wurde schon im 18. Jahrhundert als diagnostisches Verfahren eingesetzt. So wurde beispielsweise um einen Hydrocephalus bei Kindern zu diagnostizieren eine brennende Kerze hinter den Kopf gehalten oder der Kopf vor der Sonne betrachtet: die transmittierte Intensitätsverteilung des Lichts gab Aufschluss, ob Flüssigkeitsansammlung, Luft oder Gewebe Ursache der Kopfvergrößerung waren [VALENTINI/1740, BRIGHT /1831]. Mit Hilfe eines Spiegels und einer starken Lichtquelle, die von außen auf den Hals gerichtet war, wurde auch der Kehlkopf sichtbar gemacht, außerdem nutzte man die Diaphanoskopie zur Darstellung der Nasennebenhöhlen und des Skrotums [FELDMANN /1998]. Obwohl sie etwa ein halbes Jahrhundert lang ein weitverbreitetes diagnostisches Verfahren war, geriet sie dann in Vergessenheit, vor allem weil sich die parallel entwickelnde Röntgen- und Ultraschalltechnik als überlegen erwies. Hier gewonnene Informationen waren morphologisch genauer und zudem dokumentierbar.

1.4.2 Diaphanoskopie heute

In den achtziger Jahren ebneten neue Erkenntnisse über die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe und eine verbesserte Messtechnik den Weg, diaphanoskopische Verfahren als kostengünstige und nebenwirkungsfreie Alternative weiterzuentwickeln. In der Augenheilkunde wird heute die diasklerale Augendurchleuchtung eingesetzt, um Verschattungen aufgrund einer Blutung oder eines soliden, pigmentierten Tumors darzustellen [BURK /1996]. In der Hals-Nasen-Ohrenkunde werden mittels Durchleuchtung durch den Mund Verschattungen der Sinus maxillaris sichtbar gemacht, und auch in der Urologie kommt die Durchleuchtung des Skrotums nach wie vor zum Einsatz.

Ein entscheidender Schritt für die Entwicklung des SAL-Verfahrens war die Neubewertung der Gewebestreue, die vorher als Störfaktor betrachtet, während die Absorption als Träger morphologischer Information ausgewertet wurde. Man entdeckte, dass in einem Wellenlängenbereich von 700 - 1100 nm die Absorption der Hauptabsorber Wasser und Hämoglobin nur gering zum Tragen kommt und ein stärkeres Transmissionssignal zur Verfügung steht. Also dringt das Licht besonders

leicht durch das Gewebe und es kommt mehr Information auf der Seite der Auswertung an [CARTWRIGHT /1930]. In diesem Wellenlängenbereich reagieren die Streueigenschaften besonders sensitiv auf Dichteveränderungen, die charakteristisch für einen pathologischen Prozess sein können [BEUTHAN /1992].

1.4.3 Laser-Messverfahren nach PRAPAVAT

Inwieweit das Frühstadium der Rheumatoiden Arthritis die optischen Eigenschaften an kleinen Fingergelenken verändert, war 1996 Schwerpunkt der Forschung der Arbeitsgruppe um PRAPAVAT vom Institut der Laser- und Medizin-Technologie GmbH der Freien Universität Berlin. Zunächst wurden Absorptions- und Streueigenschaften von Knochen, Knorpel, Synovia und Kapselgewebe in gesundem und krankem Zustand untersucht und festgestellt, dass eine frühe RA in der Gelenkkapsel die größte Änderung des spektralen Verlaufs hervorruft: Der Absorptionskoeffizient erhöht sich um maximal 65 %, der reduzierte Streukoeffizient um ca. 100 % bei einem geeigneten Wellenlängenbereich von 630 bis 700 nm [PRAPAVAT /1997a]. Um die Zustände gesund und pathologisch in den früh-entzündlichen Stadien simulieren zu können, wurde ein Fingergelenkmodell (proximales Interphalangealgelenk) mit den veränderbaren Komponenten Haut, Kapsel und Synovia konstruiert. Am Modell und darauffolgend auch in einer Patientenstudie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Berlin entstanden die ersten Streulichtbilder. Die Information über den Entzündungsstand wird aus der örtlichen Streulichtverteilung extrahiert.

Die Streulichtmessung wird als nichtparametrisches Ortsfunktionsmodell dargestellt, dabei weicht die Form der Verteilungsfunktion eines entzündeten Gelenks aufgrund von veränderten Photonenwegen von der Parabelfunktion des gesunden Gelenks ab. Diese Differenzen im Verlauf der Verteilungskurve lassen sich mittels diverser Parameter berechnen.

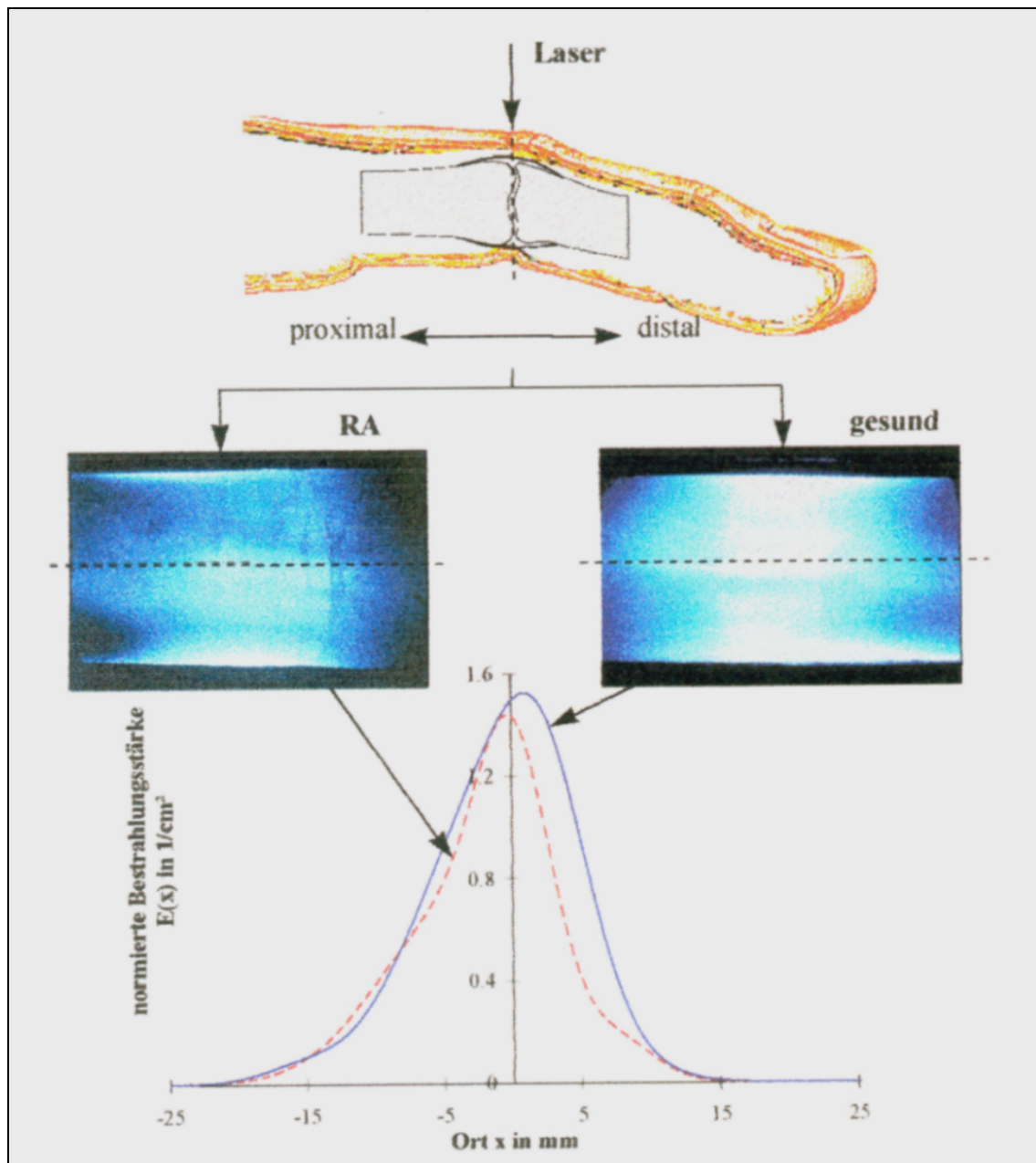


Abb. 1: Streulichtverteilungsparabel (rot-gestrichelt = RA; blau = gesund) [Quelle: LMTB]

Die bei der Simulation am Gelenkphantom gewonnenen Kennwertveränderungen bei 675 nm Wellenlänge wurden überprüft, ob sie durch biologische Varianz oder den pathologischen Entzündungsprozess bedingt waren. Pathologisch verursachte Kennwertabweichungen, die in der Patientenstudie regelhaft auftraten, determinieren die Merkmalsvektoren der frühzeitigen Diagnostik.

Im Einzelnen sind folgende Parameter unter der Voraussetzung $x = 0$, d.h. optimale

Durchleuchtung des Gelenkspalts, für die Diagnostik der RA ausschlaggebend:

Tab. 2: Parameter zur Berechnung der Streulichtverteilung

Parameter	Grenzwert	Mittelwert gesund	Mittelwert RA
Standardabweichung (s) Breite [dimensionslos]	> 6.3	6.0	6.6
Gesamtbestrahlungsstärke (E_{ges}) Intensität [cm ⁻²]	< 145	173	70
Kennwert prox. Übergangsbereich Steilheit links [mm]	> 8.7	8.3	9.4
Relative Skewness Asymmetrie [dimensionslos]	< - 0.15	- 0.3	- 0.2

1.4.4 Verwandte Methoden

Das SAL-Verfahren ist eine zeitintegrale Messung, das heißt alle ankommenden, gestreuten Photonen werden bei der Auswertung berücksichtigt. Im Gegensatz dazu stehen die zeitaufgelösten und intensitätsmodulierten Verfahren: Zeitaufgelöste Verfahren basieren auf Absorptionsänderungen im Gewebe und evaluieren nur die zuerst ankommenden Photonen, die kaum gestreut wurden und damit mehr Information über die Morphologie des durchleuchteten Gewebes liefern. Die sogenannte optische Tomographie kann Daten über die Struktur eines geschichteten, streuenden Mediums gewinnen. Dazu gehören beispielsweise die diffuse optische Tomographie (DOT) und die Optical Coherent Tomography (OCT). Bei der DOT wird anhand von Lichtschwächungswerten ein Volumenbild des Gewebes rekonstruiert, neben strukturellen Bildern liefert sie auch Informationen über Blutfluss, -volumen und Sauerstoffsättigung. Wichtige Einsatzgebiete sind daher die Diagnostik von Brustkrebs und Untersuchungen der Blutversorgung des Gehirns [Boas /2001, Ntziachristos /2001]. Bei der OCT wird die Laufzeitverzögerung eines niedrig kohärenten Diodenlaserstrahls zu einem Referenzstrahl in Beziehung gesetzt, um auf die Tiefe der

reflektierenden Gewebeschicht zu schließen. So dient sie in der Dermatologie beispielsweise dazu die Tiefenausdehnung von Tumoren festzustellen. In der Augenheilkunde wird sie eingesetzt, um ein zweidimensionales Schnittbild der Netzhaut zu erstellen. Ein weiteres Verfahren, die Scanning-Laser Ophtalmoskopie nutzt von der Netzhaut reflektiertes Licht eines Infrarotlasers zur Darstellung des Augenhintergrundes. Anders als beim SAL-Verfahren wird hier versucht die Streuung möglichst gering zu halten, um die Morphologie des Abbildes so wenig wie möglich zu verzerren [**COLLINS** /1997].

Bei den intensitätsmodulierten Verfahren wird das Anregungslicht kontinuierlich in seiner Intensität verändert und dadurch in der durchleuchteten Struktur eine Photonen-Dichte-Welle erzeugt, deren Amplitude und Phasenverschiebung berechnet werden.

2 Zielstellung der Arbeit

In dieser Studie soll an einem großen Patientenkollektiv nachvollzogen werden, dass die SAL-Methode in der Lage ist gesunde und entzündlich veränderte Gelenke bereits in einem sehr frühen Stadium der rheumatischen Erkrankung zu unterscheiden. Gelingt dies, soll untersucht werden, ob eine Mehrklassenbewertung zur Bestimmung von unterschiedlichen Stadien der RA möglich ist. Das würde bedeuten, dass Kennwertbereiche eines die Streulichtverteilung beschreibenden Parameters jeweils einem Erkrankungsstadium zugeordnet werden könnten.

Die Untersuchungen am Fingergelenkmodell und an einem kleinen Patientenkollektiv, die 1994 von PRAPAVAT am LMTB durchgeführt wurden, ergaben, dass durch entzündlich-rheumatische Erkrankungen hervorgerufene, optische Veränderungen in der Gelenkkapsel sich indirekt im Streulichtbild der SAL-Messung darstellen. Zur Analyse des Streulichtsignals wurden vier Kennwerte bestimmt, die die Form der Streulichtverteilungskurve beschreiben.

Zur Auswertung wurde eine Kombination von zwei der drei signifikantesten Parameter vorgeschlagen:

- die *Breite* der Streulichtverteilung (= Standardabweichung)
- die *Asymmetrie* der Streulichtverteilung (= relative Skewness)
- der Kennwert des proximalen Übergangsbereichs der Streulichtverteilung /
Steilheit links (= linke, rumpfnähe Flanke der Funktion)

Die Kombination dieser Werte erlaubt eine Trennung des gesunden Zustands vom frühen Erkrankungsstadium der Rheumatoiden Arthritis. Die Streulichtanalyse der ersten Patientenmessungen PRAPAVATS zeigte, dass ebenfalls die *Steilheit rechts* und die Gesamtbestrahlungsstärke (*Intensität*) als die Kurve beschreibende, geringfügig korrelierende Merkmale zur Auswertung herangezogen werden könnten.

Für den Fall, dass sich die Patienten nicht eindeutig als gesund oder erkrankt identifizieren lassen, werden bei der Analyse der Verteilungskurve die *Intensität* und die *Steilheit rechts* herangezogen und auf ihre Aussagekraft überprüft.

Bei der SAL-Messung in dieser Studie entsteht bei jeder Einzeluntersuchung eine Bildserie von 17 Bildern in der Abfolge, in der der Laserstrahl in vertikaler Richtung über das Gelenk wandert. Diese Vielzahl von Messungen erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Gelenkspalt auf einem oder mehreren Bildern optimal durchleuchtet wird. Welches der aufgenommenen Bilder die meiste Information trägt und vorrangig ausgewertet wird, soll in dieser Arbeit festgelegt und begründet werden. Möglicherweise lässt sich aus dem gewählten Streulichtbild ein Teilbereich extrahieren, der die Kennwerttendenzen von gesund und entzündlich-rheumatisch verändert besonders deutlich hervorhebt.

Ein Teil der Patienten hat neben der klinischen Untersuchung auch die etablierten, bildgebenden Verfahren Röntgen, MRT und Sonographie durchlaufen. Bei diesen Patienten ist gesichert, ob sich in einem PIP-Gelenk eine floride Synovitis abspielt und dies soll als Referenz dienen, um zu zeigen, ob das SAL-Verfahren zu vergleichbaren Ergebnissen führt. Dies geschieht mit Hilfe einer Stadieneinteilung (siehe Tabelle 9), die die Ergebnisse der etablierten, bildgebenden Verfahren berücksichtigt. Fingergelenke mit einer durch Röntgen, MRT und Sonographie bestätigten Arthritis (Stadium 3) werden den gesunden Gelenken der Kontrollgruppe gegenübergestellt (Stadium 0)

Auf der einen Seite stehen also die Aussagegenauigkeit und Informationssicherheit im Zentrum des Interesses, auf der anderen die Beurteilung der praktische Handhabung des neuen Geräts zur SAL-Messung. Wie gestaltet sich der Untersuchungsablauf was beispielsweise die Dauer und die Zumutbarkeit für die Patienten anbelangt, deren meist schmerzhaft geschwollene Fingergelenke nur einen eingeschränkten Bewegungsumfang zulassen?

PRAPAVAT [1997b] betont in seiner Arbeit die Notwendigkeit, die Finger optimal zu positionieren, um den störenden Einfluss der Knochenabsorption weitestgehend auszuschalten. Eine Schonhaltung der PIP-Gelenke während des Untersuchungsganges könnte durch einen veränderten Strahlengang des Lasers den Informationsgehalt des Streulichtbildes negativ beeinflussen. Daher gilt es Kriterien festzulegen, die in der Praxis eine Fehlpositionierung korrigierbar machen oder zumindest ein qualitativ schlechtes Bild als solches zu entlarven.

3 Patienten und Methoden

3.1 Die Patienten: Auswahlkriterien und Gruppeneinteilung

Im Zeitraum von Januar bis Juli 1998 wurden 142 Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Berlin mit dem SAL-Verfahren untersucht. Sie gehörten drei verschiedenen Patientengruppen an:

Gruppe 1

1998 wurden 52 Patienten für eine Vergleichsstudie der klinischen Untersuchung mit den bildgebenden Verfahren Röntgen, Magnetresonanztomographie und Sonographie rekrutiert. Röntgen, Sonographie und SAL-Messung erfolgten an einem Tag. Lag ein Röntgenbild der vergangenen drei Monate vor, wurde auf erneutes Röntgen verzichtet, um eine unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Zwischen diesen Untersuchungen und der Anfertigung der magnetresonanztomographischen Bilder lag im Höchstfall eine Zeitspanne von einer Woche.

Gruppe 2

Bei klinischem Verdacht auf eine Rheumatoide Arthritis im Frühstadium wurden im Zeitraum von Januar bis Juli 1998 50 Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der SAL-Messung zugewiesen. Schmerzen und Schwellung der proximalen Interphalangealgelenke waren hierbei ausschlaggebende Kriterien für die Untersuchung. Der SAL-Messung ging eine klinische Untersuchung voraus. Waren eine Röntgenaufnahme (nicht älter als drei Monate) und ein sonographischer Befund (vom gleichen Tag) vorhanden, wurden diese Daten zur Bewertung ergänzt.

Gruppe 3

Eine Gruppe von 40 gesunden Probanden unterzog sich der SAL-Messung und 20 von ihnen auch der Sonographie der PIP-Gelenke, um Referenzbilder zu erhalten. Die 20 männlichen und 20 weiblichen Probanden waren zwischen 22 und 76 Jahren alt. Bedingung für die Aufnahme in die Kontrollgruppe war, dass die Person weder zum Zeitpunkt der Untersuchung noch in der Vergangenheit durch rheumatische Beschwerden oder Erkrankungen der Fingergelenke anderer Genese auffällig

geworden war. In der Anamnese und der klinischen Untersuchung wurden Schmerzen und Schwellung als Zeichen der Entzündung der PIP-Gelenke ausgeschlossen.

Tab. 3: Patientenverteilung (MRT-Messungen nur an einer Hand)

Anzahl der untersuchten Patienten (Pat.) und Fingergelenke (FG)										
	Klinik		SAL		Röntgen		Sonographie		MRT	
	Pat.	FG	Pat.	FG	Pat.	FG	Pat.	FG	Pat.	FG
Gruppe 1	52	416	52	416	52	416	52	416	52	208
Gruppe 2	50	400	50	400	48	384	34	272	0	0
Gruppe 3	40	320	40	320	0	0	0	0	0	0
Σ [n]	142	1136	142	1136	100	800	86	688	52	208

Tab. 4: Demographische Daten der Patientengruppen

Demographische Daten der Patientengruppen								
	Alters- spanne [a]	Durch- schnitts- alter [a]	Geschlecht		Diagnosen			
			M	W	RA	Spondyl- arthropathie	undiff. Oligo- arthritis	UCTD
Gruppe 1	19 - 85	47	17	35	36	13	3	2
Gruppe 2	18 - 87	42	13	37	35	9	4	2
Gruppe 3	22 - 76	42	20	20	-	-	-	-
Σ [n]	-	-	50	92	71	22	7	4

3.2 Methoden

3.2.1 Röntgen

Es wurden Röntgenaufnahmen der Hände in zwei Ebenen erstellt, basierend auf einer standardisierten Aufnahmetechnik:

- 0.6 mm Fokus
- 100 cm Fokus-Film-Abstand
- 43 kV, 9 mA bei 31.2 msec

Die Belichtungszeit wurde darauf abgestimmt, sowohl die knöchernen Gelenkstrukturen als auch das umgebende Weichteilgewebe im bestmöglichen Kontrast darzustellen. Ohne Kenntnis der Diagnose und des klinischen Befundes wurden die Aufnahmen befundet. Arthritische Weichteilschwellung, gelenknahe Demineralisation und Erosionen am Knochen waren als mögliche pathologische Befunde für jedes Gelenk einzeln zu bewerten, um sie anschließend in der Evaluation mit dem LARSEN-Score [LARSEN/1977] zusammenzufassen.

3.2.2 Sonographie

Für die sonographische Untersuchung kam ein 7.5 MHz-Schallkopf mit einer Vorlaufstrecke aus Silikon zum Einsatz (Ultramark 4; ATL, Atlanta/GA, USA). Jedes Gelenk wurde in neutraler Position in sagittaler Ebene von palmar und dorsal sonographiert. Ein fehlendes oder vermindertes Echosignal im Gelenkbinnenraum wurde als Synovitis gewertet und mittels Markierung im Standbildmodus ausgemessen. Zugleich waren von echofreien Arealen umgebene Sehnen das Kriterium für eine Tenosynovitis im Bereich des betreffenden Gelenks. Bewertet wurden: Gelenkkapselverdickung als Ausdruck der Synovitis und Gelenkkontur-unregelmäßigkeiten, die suspekt für Erosionen waren, sowie Tenosynovitiszeichen als "normal" oder "pathologisch".

3.2.3 Magnetresonanztomographie

In Zusammenarbeit mit der Freien Universität Berlin, die das 0.2-T-Magnetom mit der für die Hände geeigneten Magnetspule (Magnetom Open; Siemens, Erlangen, Deutschland) zur Verfügung stellte, wurden die 52 Patienten der Gruppe 1 untersucht. Die dominante Hand wurde ausgewählt, da eine gleichzeitige Darstellung beider Hände einen erheblichen Qualitätsverlust der MRT-Bilder mit sich gebracht hätte. Selbst bei der Abbildung von nur einer Hand liegt die kontrastreichste Wiedergabe im Bereich des Zentrums der Spule auf den MCP und PIP-Gelenken. Die DIP-Gelenke sind aufgrund ihrer Lage außerhalb des Zentrums nur eingeschränkt beurteilbar. Eine Untersuchung

der Hände nacheinander schließt sich aus, weil eine zeitgerechte Kontrastmittelanflutung nicht gewährleistet wäre. Da bei der Rheumatoiden Arthritis aber ein symmetrisches Befallsmuster pathognomonisch ist, gibt die Untersuchung einer Hand Aufschluss über den Befall beider Hände. Es wurden dreidimensionale, T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Injektion des paramagnetischen Kontrastmittels (KM) Gadodiamid (Gd-DTPA-BMA) [Omniscan, Nycomed, Oslo, Norwegen] erstellt. Appliziert wurde es als Bolus in einer Dosis von 0.3 mmol/kg Körpergewicht im Intervall zwischen der ersten und zweiten Messung. Zu Beginn wurde eine T1-gewichtete 3D FLASH Sequenz (Wiederholungszeit 34 ms, Echozeit 12 ms, Drehungswinkel 20°, Bildmatrix 256x256, Sichtfenster 144x230 mm, Schichttiefe 1 mm, 2 Serien) erstellt, anschließend eine dynamische T1-gewichtete 3D-multislice Sequenz mit acht Wiederholungen und 1.6 mm Schichttiefe. Letztere diente zur Berechnung einer Prä-KM-Serie und sieben Post-KM-Serien. Jede Serie benötigte 55 Sekunden mit einer Verzögerung von jeweils 2 Sekunden.

Die Bewertung der erosiven Läsionen stützte sich auf die Analyse der T1-gewichteten Prä-KM-Bilder und ihrer multiplanaren Rekonstruktion (MPR), die eine Betrachtung jedes Gelenks im sagittalen Schnitt ermöglicht. Als Erosionen wurden Kortikalisdefekte im Gelenk mit oder ohne Minderung der Signalintensität des umgebenden subchondralen Knochenmarks gewertet. Um Entzündungsvorgänge wie Synovitis und Tenosynovitis beurteilen zu können, fertigte man eine „maximum intensity projection“ (MIP) der vierten und siebten Post-KM-Serie an. Alle Kontrastmittel anreichernden Enhancements wurden addiert und dreidimensional drehbar dargestellt, um eine anatomische Zuordnung zu gewährleisten. Durch Subtraktion einer prä-KM-Serie von einer post-KM-Serie stellten sich die Kontrastmittelanreicherungen (Enhancements) isoliert dar. Ihre Berechnung erfolgte für jedes Gelenk einzeln mittels einer „region of interest“ – Technik. Jedes Gelenk wurde auf das Vorhandensein von Erosionen und Synovitis oder die Kombination derselben hin betrachtet und als „normal“ oder „pathologisch“ eingestuft.

3.2.4 SAL-Messung

Die SAL-Messung wurde mit dem, vom Institut für Laser- und Medizintechnologie GmbH Berlin (LMTB) gestellten, Rheuma-Explorer (REX) durchgeführt. Dieser umfasst eine Messeinheit, die zwei Laser verschiedener Wellenlänge, eine Vorrichtung zur

Fixierung der Finger des Patienten und eine Kamera zur digitalen Bildverarbeitung beinhaltet. Eine zweite Einheit bildet der PC, von dem aus der Untersucher die Messung steuert und erforderliche Daten ergänzt.

Untersucht wurden bei jedem Patienten die proximalen Interphalangealgelenke II, III, IV und V der rechten und linken Hand. Auf die Darstellung der IP-Gelenke der Daumen wurde verzichtet, da die Positionierungsvorrichtung zur Zeit keine optimale Einstellung der Daumen gewährleistet, das heißt der Gelenkspalt liegt nicht mittig im von oben einfallenden Strahlengang. Jedes Gelenk wurde vor der Streulichtmessung auf Bewegungs- und Druckschmerz, Weichteilschwellung und Bewegungseinschränkung hin untersucht, sein Umfang und der Fingerkuppen-Hautfaltenabstand (siehe Positionierung) ausgemessen.

3.3 Aufbau der Lasermesseinheit

3.3.1 Aufbau und Funktion der Messeinheit

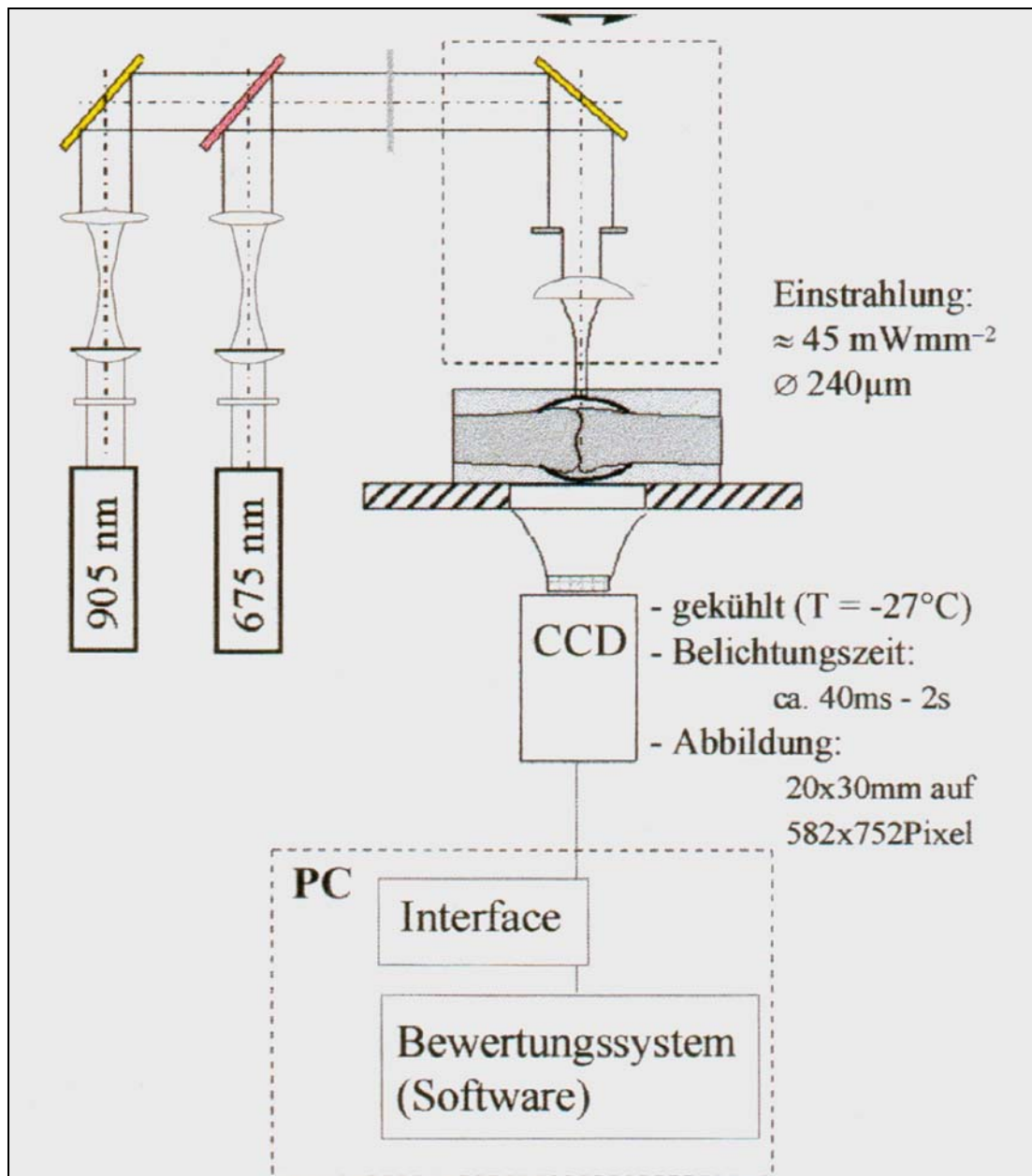


Abb. 2: Schematischer Aufbau des Durchleuchtungssystems (CCD = charge coupled device = elektronischer Bildsensor) [Quelle: LMTB/1998]

Zwei separate Diodenlaser der Wellenlänge 675 nm (Fa. Laser 2000; Modell PM 15 (675-20)) und 905 nm (Fa. Laser 2000; Modell PPMT 20 (905-25)) generieren jeweils einen Lichtstrahl, dessen rechteckiges Strahlenprofil mit Hilfe von einer Zylinderlinse symmetrisiert wird. Eine Sammellinse parallelisiert die Strahlen anschließend auf einen

Strahldurchmesser von ca. 1 mm. Das nachgeschaltete Spiegelsystem, bestehend aus zwei goldbeschichteten Umlenkspiegeln und einem „Cold-Mirror“ (Fa. Edmund Scientific), der die Wellenlänge 905 nm zu 75 % transmittiert und 675 nm zu 78 % reflektiert, ermöglicht beide Strahlengänge auf einen Punkt auszurichten. Mittels einer Blende und einer weiteren Sammellinse wird der kombinierte Strahl auf die Hautoberfläche fokussiert, wo er mit einem Durchmesser von 240 μ m auftrifft.

Das fokussierende Element ist mittels eines 2-Phasen-Linearschrittmotors (Fa. Owis) variabel. Der Motor wird über eine Schrittmotorkarte (Fa. Owis; Modell SMK02) und den PC gesteuert. Orthogonal zum Gelenkspalt kann somit der Einstrahlort auf der Hautoberfläche des fixierten Fingers verändert werden.

3.3.2 Positionierung der Finger

Die Positionierungsvorrichtung zur Fixierung des zu untersuchenden Gelenks ist auf eine lichtabsorbierende Kunststoffplatte montiert, in die das Detektionsfenster für die Charge-Coupled-Device-Kamera (CCD) eingelassen ist. Der von oben auf das Gelenk treffende Laserstrahl „wandert“ in axialer Richtung über eine Länge von 4 mm. Alle 250 μ m registriert die Kamera die Streulichtverteilung, es entstehen 17 Bilder pro Untersuchungsgang. Eine optimale Positionierung ist unabdingbare Voraussetzung für die Erfassung des Gelenkspalts. Daher wird vor der Untersuchung des Patienten der Abstand vom Weichteilgewebe der Fingerkuppe bis zur palmaren Hautfalte des betreffenden Gelenks mit einer Schiebelehre ausgemessen. Entsprechend der in den PC eingegebenen Millimeterzahl, verstellt sich der motorbetriebene Anschlag für die Fingerkuppe. Der Patient wird angewiesen den zu untersuchenden Finger mit losem Kontakt gegen diesen Anschlag zu legen. Anschließend fixiert der Untersucher den Finger mittels zweier manuell verstellbarer, gummierter Klemmvorrichtungen. Diese befinden sich beidseits proximal und distal des Gelenks, in etwa mittig der Ossa phalangeales II und III und sollen ein axiales Abweichen verhindern.

Machten Ankylosen oder eine schmerzbedingte Streckunfähigkeit des PIP-Gelenks ein planes Aufliegen in der Positionierungsvorrichtung unmöglich, wurde auf die Messung desselben verzichtet.

3.3.3 Digitale Bildverarbeitung

Erfasst wird die Streulichtverteilung im Bereich des Detektionsfensters mit einer flüssigkeitsgekühlten, digitalen CCD-Kamera (Fa. Kappa, Modell CF8/1 DXDLL), die bezogen auf die Bestrahlungsstärke E in mW/cm^2 bei 675 nm Wellenlänge mit einer Empfindlichkeit von 42 digits/ E überträgt. Ein zwischengeschaltetes Objektiv (Fa. Cosmocar) bildet über einen Objektstand von 70 mm die Unterseite des Fingers in einem konstanten Fenster von 20 mm radial mal 30 mm axial auf einen $\frac{1}{2}$ “-Chip (Interline Transfer) ab. Der Bildaufnehmer umfasst eine effektive Bildpunktzahl von 582 mal 752 bei einer Bildpunktgröße von $8.3\ \mu\text{m}$ mal $8.6\ \mu\text{m}$. Aus diesem Fenster wird ein dem Gelenkspalt entsprechender Auswertscan von 30 mm mal 117 mm extrahiert. Entsprechend werden $117\ \mu\text{m}$ abgetastet und in x-Richtung über ca. 14 Pixel gemittelt.

Bei ca. -27°C Arbeitstemperatur beträgt die Dynamik der CCD-Kamera 8 bit.

3.3.4 Software zur Patientenerfassung und Auswertung

Die bild- und datenverarbeitende Software des Rheuma-Explorer wurde vom Institut für Laser- und Medizintechnologie Berlin entwickelt. Neuerungen, wie das Programm REX II zur erweiterten, statistischen Auswertung, entstanden ebenfalls in Zusammenarbeit mit dem LMTB.

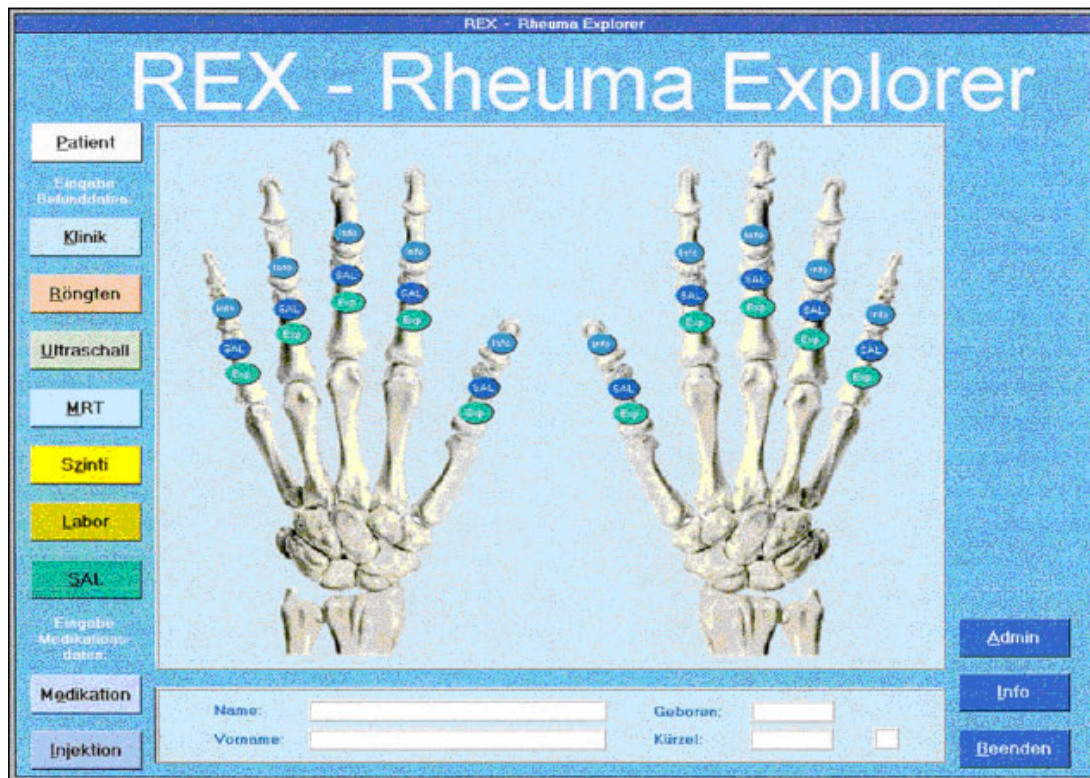


Abb. 3: Screenshot einer Eingabemaske des Rheuma-Explorers / REX [Quelle: LMTB/1998]

Der Rheuma-Explorer führt den Untersucher über eine Windows-Benutzeroberfläche durch die Streulichtmessung (Abb.3). Nach Eingabe der Patientendaten, die unter Identitätskürzeln in der Datenbank verwaltet werden, öffnet sich die Startmaske: Jedes Gelenk kann einzeln zur Messung ausgewählt werden. Alle erforderlichen Meßdaten werden gelenkbezogen eingegeben und auch an dieser Stelle in Kombination mit den Streulichtbildern wieder abgerufen. Bei Abfrage der Bilder hat der Untersucher alle 17 Streulichtmessungen vor Augen. Wählt er eines an, erscheinen in den Diagrammen unterhalb die errechneten Kennwerte: relative Skewness (Asymmetrie), Standardabweichung (Breite), linke rumpfnähe Flanke der Funktion (Steilheit links), rechte rumpfnähe Flanke der Funktion (Steilheit rechts) und Gesamtbestrahlungsstärke (Intensität). Sowohl die Auswahl des den Gelenkspalt optimal darstellenden Bildes als auch die Extraktion eines Bildbereichs, der in die Auswertung eingeht, wird auf dieser Maske festgelegt. Die Streulichtmessung selbst erfordert nach dem Start kein weiteres Eingreifen des Untersuchers.

Unter den Icons "Klinik", "Röntgen", "Ultraschall" und "MRT" stehen weitere

Datenmasken zur Befundeingabe zur Verfügung.

Zur Auswertung wird die Kombination der Kennwerte durch REX in Diagrammen dargestellt. Dabei können die Kennwerte beliebig gegeneinander aufgetragen werden. Die Patientendaten erscheinen im Diagramm nach Scores farbig kodiert. Jeder Score kann als Kriterium zur Bildauswahl herangezogen werden. Will man beispielsweise nur PIP-Gelenke der Mittelfinger der rechten Hand mit und ohne Weichteilschwellung miteinander vergleichen, werden nur die Kennwerte der gewählten Bilder im Clusterdiagramm gegeneinander aufgetragen. Im Idealfall, wenn ein Unterscheidungsmerkmal eine große Kennwertabweichung hervorruft, gruppieren sich die Patientenwerte in zwei separaten Clustern.

Zusätzlich zu den Scores aus Klinik, MRT, Röntgen und Sonographie wurde jedem Patienten ein Stadium zugeordnet (siehe Tab. H in 4.2.1.). Dieses hat den Zweck die Gelenke ihrer Klinik nach zu gruppieren und orientiert sich keinesfalls an der pathologischen Einteilung der Entzündungsstadien der RA.

3.3.5 Bildauswahl

Aus der 17 Streulichtmessungen umfassenden Bildserie wurde für jedes Gelenk das Bild mit der maximalen Bestrahlungsstärke ausgewählt, das in die Auswertung einging [PRAPAVAT /1997a]. Voraussetzung für die Auswahl waren im Vorfeld eine optimale Positionierung, das heißt ein planes Aufliegen des Gelenks auf dem Detektionsfenster, und eine verwacklungsfreie Aufnahme. Hinweisend auf einen direkten Einfall des Lasers durch den Gelenkspalt, war einerseits das Intensitätsmaximum der Streulichtparabel des entsprechenden Bildes, andererseits die im Streulichtbild erkennbaren hellen Strukturen. Diese Kriterien erfüllt immer nur genau ein Bild der Serie, welches zur weiteren Analyse herangezogen wurde. Wies innerhalb einer Bildserie kein Messbild die typischen Strukturen des Gelenkspalts auf, wurde die Messung nicht mit den Scores für "Klinik", "Ultraschall", "Röntgen" oder "MRT" belegt.

3.3.6 Darstellung in Graustufen oder Falschfarben

Zu Beginn der Untersuchungen war es nur möglich, die Streulichtbilder in Falschfarben auf dem Bildschirm zu beurteilen. Diese haben den Zweck Helligkeitsabstufungen plakativer darzustellen. Sie färben das Bild nach Intensität der Strahlung von hell nach

dunkel in den Farben gelb, rot, grün und blau ein. Gegen Ende der Untersuchungen wurde der Rheuma-Explorer dahingehend umgerüstet, dass eine Wahl des Abbildungsmodus zwischen Falschfarben und Grauwerten bestand.

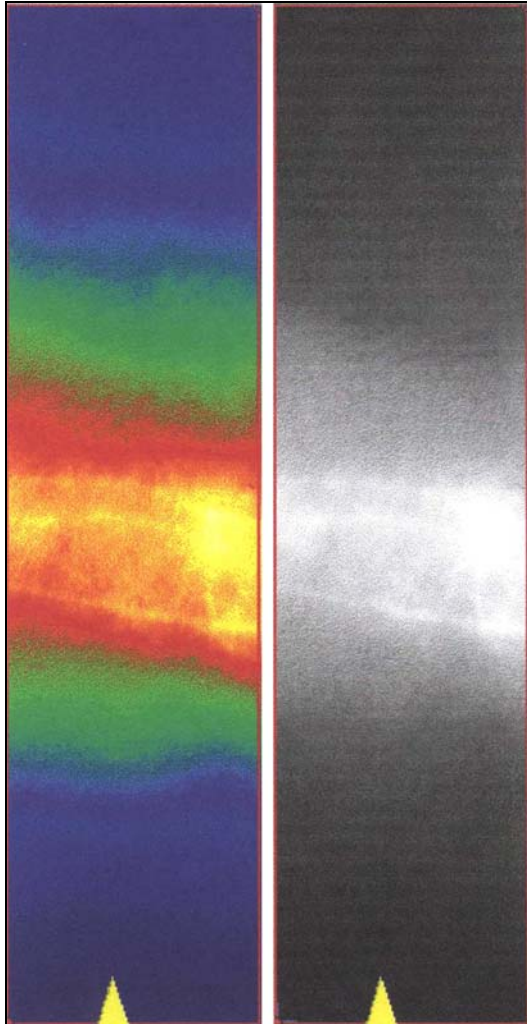


Abb. 4: Abbildungsmodi eines Gelenks in Falschfarben und Grauwerten [Quelle: Rheuma-Explorer/1998]

Die Abbildungsmodi greifen auf die gleichen Messdaten zurück, lediglich die Darstellung am Bildschirm ist verändert. Abbildung 4 zeigt ein Gelenk links in Falschfarben, rechts in Grauwerten.

3.3.7 Auswahl der Messlinie

Zur Auswertung der Streulichtverteilungsabbildung können variable Pixelbereiche des Gesamtbildes herangezogen werden. Da die Wahrscheinlichkeit im hellsten Bildbereich die zentralen Gelenkstrukturen abzubilden sehr hoch ist, basieren die ersten

Kennwertberechnungen auf den Pixelzeilen mit der maximalen Intensität (Maximum Integral), da sich hier der größte Informationsgehalt vermuten lässt. Abgesehen davon sind auch eine Extraktion der zentralen Linie (Center Line) oder Projektion (Projection) möglich. Projektion steht für eine Mittelung der Kennwerte über alle 17 gemessenen Streulichtbilder statt der Auswahl eines einzelnen.

4 Ergebnisse

4.1 Kennwertdarstellung aller Stadien

4.1.1 Kennwertdarstellung anhand der Klinik

Die Parameter `Breite`, `Asymmetrie` und `Steilheit links` sind in der Berechnung der Streulichtverteilungskurve diejenigen, bei denen die größten durch Rheumatoide Arthritis verursachten Änderungen zu erwarten sind. Werden sie in einem Clusterdiagramm gegeneinander aufgetragen, ermöglicht dies die größer werdende Abweichung vom Sollwert mit fortschreitender Krankheitsschwere graphisch darzustellen. Bei der klinischen Untersuchung wurde jedes Gelenk mit folgenden Scores bewertet:

Tab. 5: Klinik-Scoring

Klinik-Score			
Score	Kriterium	Fingergelenks-messungen [n]	Darstellung in
0	keine Arthralgien	516	schwarz
1	nur Arthralgien	287	braun
2	nur Weichteilsschwellung	12	rot
3	geringe Arthritis	218	orange
4	ausgeprägte Arthritis	91	gelb
no score	nicht verwertbar	12	-
Σ [n]		1136	

Im Diagramm Abbildung 5 sind die `Breite` (x-Achse) gegen die `Asymmetrie` (y-Achse) der Streulichtverteilungskurve von 1124 mit dem Klinikscore belegten PIP-Gelenken aufgetragen (12 der Bilder waren nicht verwertbar). Ausgewertet wurde im `Modus Maximum Integral`, das heißt der gesamte Bildbereich des ausgewählten Bildes wurde zur Auswertung herangezogen. Alle proximalen Interphalangealgelenke

wurden berücksichtigt. Tendenziell wäre zu erwarten, dass sich die schwarzen, mit dem Score 0 belegten, Kennwerte der Gelenke ohne Krankheitssymptome im linken unteren Quadranten des Diagramms gruppieren, da Breite und Asymmetrie in den Untersuchungen der Vorgängerstudie bei RA-Erkrankten zunahmen. Als Konsequenz daraus müssten sich die mit gelb und orange belegten Scoreberechnungen für geringe und ausgeprägte klinische Arthritis im rechten, oberen Quadranten häufen. Im Diagramm ersichtlich ist aber eine breite Streuung über den gesamten Kennwertbereich, sowohl der klinisch nicht akut betroffenen Gelenke bis hin zu den als schwer entzündet eingestuften Gelenken. Die Balkendiagramme rechts und oberhalb der Clusterung illustrieren die Werteverteilung von Score 0-Gelenken (schwarze Linie) gegenüber den frühen Entzündungsstadien Score 1 und 2 (rote Linie). Eine Konzentrierung der Kennwerte dieser Gruppen würde sich in einer Zunahme der Balkenhöhe nach oben für die x-Achse, hier also die Breite, beziehungsweise nach rechts für die y-Achse, hier die Asymmetrie, niederschlagen. Für die Breite wird deutlich, dass die Kurven weitgehend parallel verlaufen, das bedeutet, dass nicht entzündete und gering entzündete Fingergelenke zahlenmäßig etwa gleich im Bereich von $3.00 \cdot 10^{-1}$ bis $5.00 \cdot 10^{-1}$ vertreten sind. Was die Berechnung der Asymmetrie betrifft so streuen die Werte der frühen Entzündungsstadien augenscheinlich mehr als die der nicht akut entzündeten Gelenke. Trotzdem lässt sich auch hier keine Wertkonzentrierung auf einen Bereich feststellen.

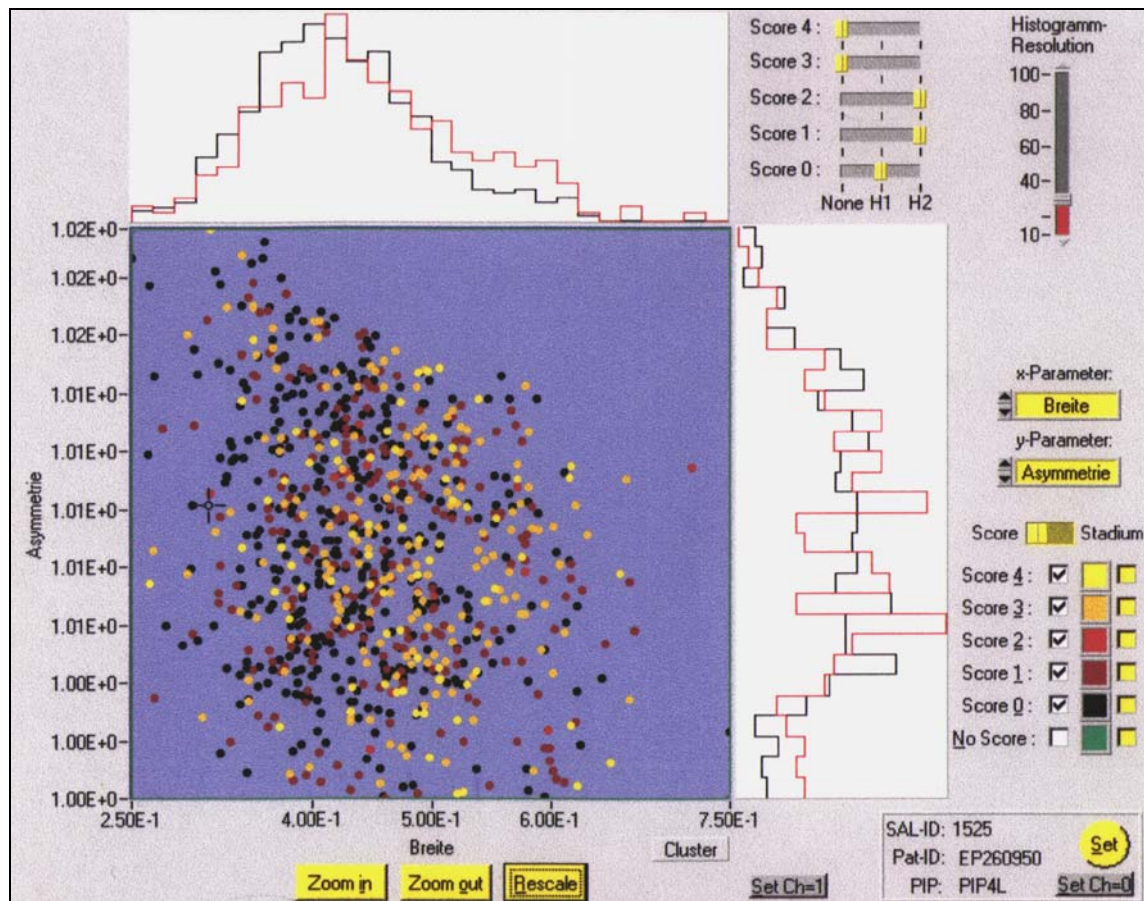


Abb. 5: Screenshot Klinik-Score: Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002]

Die Abbildung 6 zeigt für dieselben Gelenke die Berechnung der Steilheit links auf der y-Achse, wieder aufgetragen gegen die Breite der Streulichtverteilung. Es fällt auf, dass sich der Hauptanteil der Berechnungen für die Steilheit links im Bereich 1.70 E+0 bis 3.00 E+0 liegt. Besonders die mit den Scores 3 und 4 bewerteten Gelenke mit florider Arthritis konzentrieren sich bei 1.80 E+0 bis 2.40 E+0, allerdings findet sich hier auch eine Massierung der Kennwerte der gesunden und nur durch Schmerzen oder Weichteilschwellung allein betroffenen Gelenke (siehe Balkendiagramm rechts).

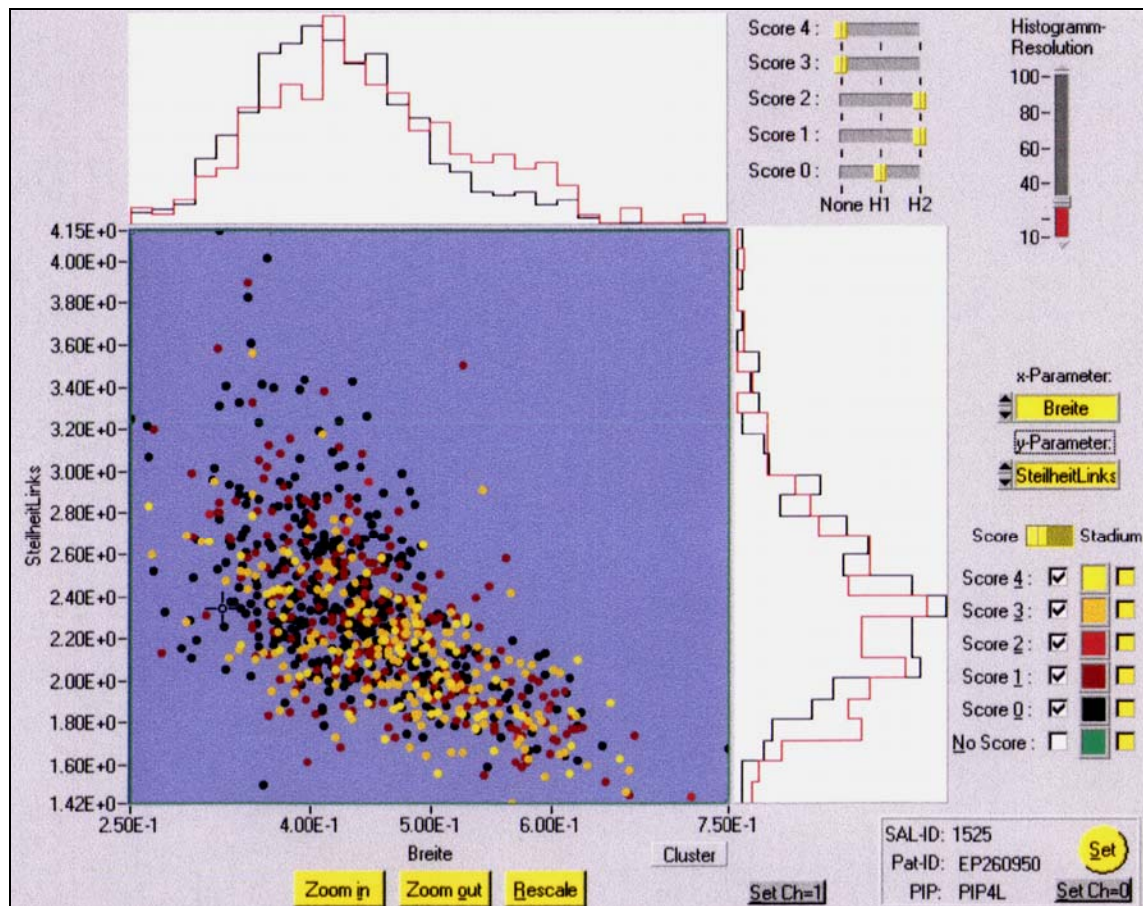


Abb. 6: Screenshot Klinik-Score: Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. proximaler Übergangsbereich (Steilheit links, in mm) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002])

Abbildung 7 illustriert die Berechnung der Steilheit rechts des Streulichtparabelverlaufs. Der Cluster ähnelt dem der Steilheit links: Zwischen 1.80 E+0 und 3.50 E+0 bewegt sich ein Großteil der Werte. Auch hier liegen die gelb und orange gefärbten Scores 4 und 3 für klinisch vorhandene Arthritis bevorzugt im Wertebereich von 1.80 E+0 bis 2.75 E+0, unterscheiden sich aber hinsichtlich diesen Parameters nicht von den Scores 0, 1 und 2. Deutlich wird dies im rechten Stufendiagramm: Die rote Linie zeigt mit ihrem Verlauf nach rechts eine Häufung der Punktwerte der Scores 1 und 2, die schwarze des Scores 0 für die Gelenke ohne Entzündungszeichen. Beide unterscheiden sich in ihrem Verlauf kaum voneinander, eine Trennung der Wertebereiche ist daher nicht möglich.

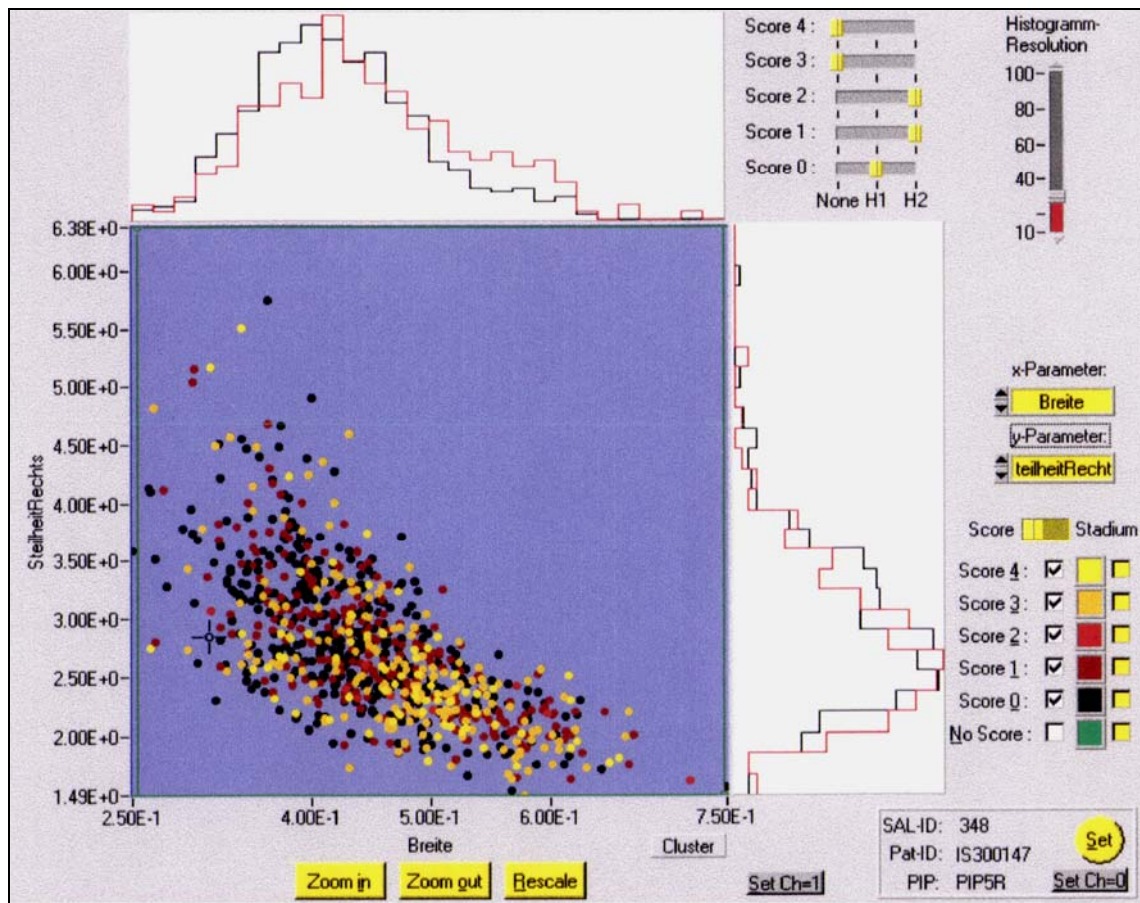


Abb. 7: Screenshot Klinik-Score: Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. distaler Übergangsbereich (Steilheit rechts, in mm) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002])

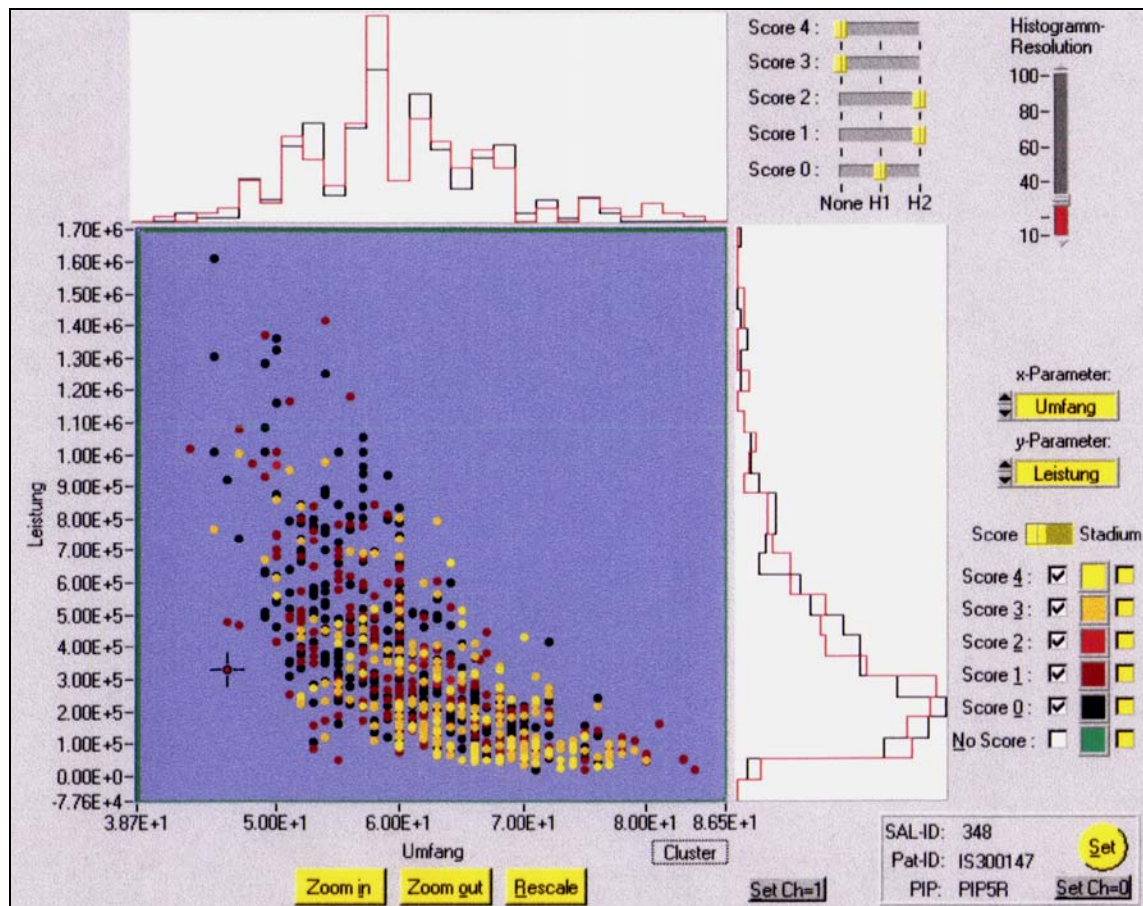


Abb. 8: Screenshot Klinik-Score: Gelenksumfang (Umfang, in mm) vs. Gesamtbestrahlungsstärke (Leistung, in cm^{-2}) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002]]

In Abbildung 8 sind die Parameter Umfang des gemessenen Fingergelenks in der x-Achse und Leistung in der y-Achse zueinander in Beziehung gesetzt. Die Leistung ist mit der Gesamtbestrahlungsstärke gleichzusetzen, der Umfang der PIP-Gelenke ist in "cm" angegeben. In diesem Cluster ist eine Korrelation der Parameter erkennbar. Im linken, oberen Quadranten finden sich hauptsächlich Werte der Scores 0 für Gelenke ohne klinische Entzündungszeichen und 1 für solche mit Arthralgien. Mit größerem Umfang, also größerer Zahl auf der x-Achse und sinkender Leistung, gleich kleinerer Zahl der y-Achse häufen sich die orange bzw. gelb markierten Punkte der Scores 3 und 4 für geringe und ausgeprägte klinische Arthritis. Der Score 0 für PIP-Gelenke ohne Entzündungszeichen ist im Wertbereich ab 7.5 cm für den Fingerumfang (Umfang) kaum noch anzutreffen, auch die Scores 1 und 2 sinken in diesem Bereich, wie das obere Balkendiagramm verdeutlicht. Für den Parameter Leistung gilt diese Tendenz

auch, nur liegen die Wertebereiche für die verschiedenen Scores sehr nah beieinander. Score 0 hat beispielsweise ein Maximum der Häufigkeitsverteilung bei 2.00 E+5 und liegt dabei sehr nah bei dem Leistungswert (*Leistung*) um 1.00 E+5, bei dem die meisten der klinisch von Schmerz und Schwellung betroffenen Gelenke liegen.

4.1.2 Kennwertdarstellung anhand der Röntgendaten

Die proximalen Interphalangealgelenke von denen zum Zeitpunkt der Messung ein Röntgenbild nicht älter als drei Monate vorlag, wurden anhand des Befundes nach folgenden Scores eingeteilt.

Tab. 6: Röntgen-Scoring

Röntgen-Score			
Score	Kriterium	Fingergelenks-messungen [n]	Darstellung in
0	Normalbefund	305	schwarz
1	nur arthritische Weichteilschwellung	84	blau
2	arthritische Demineralisation	327	grün
3	Erosionen ohne arthritische Weichteilschwellung	77	violett
4	Erosionen mit arthritischer Weichteilschwellung	0	rot
5	Ankylose des Gelenks	0	gelb
no score	nicht verwertbar	7	-
Σ [n]		800	

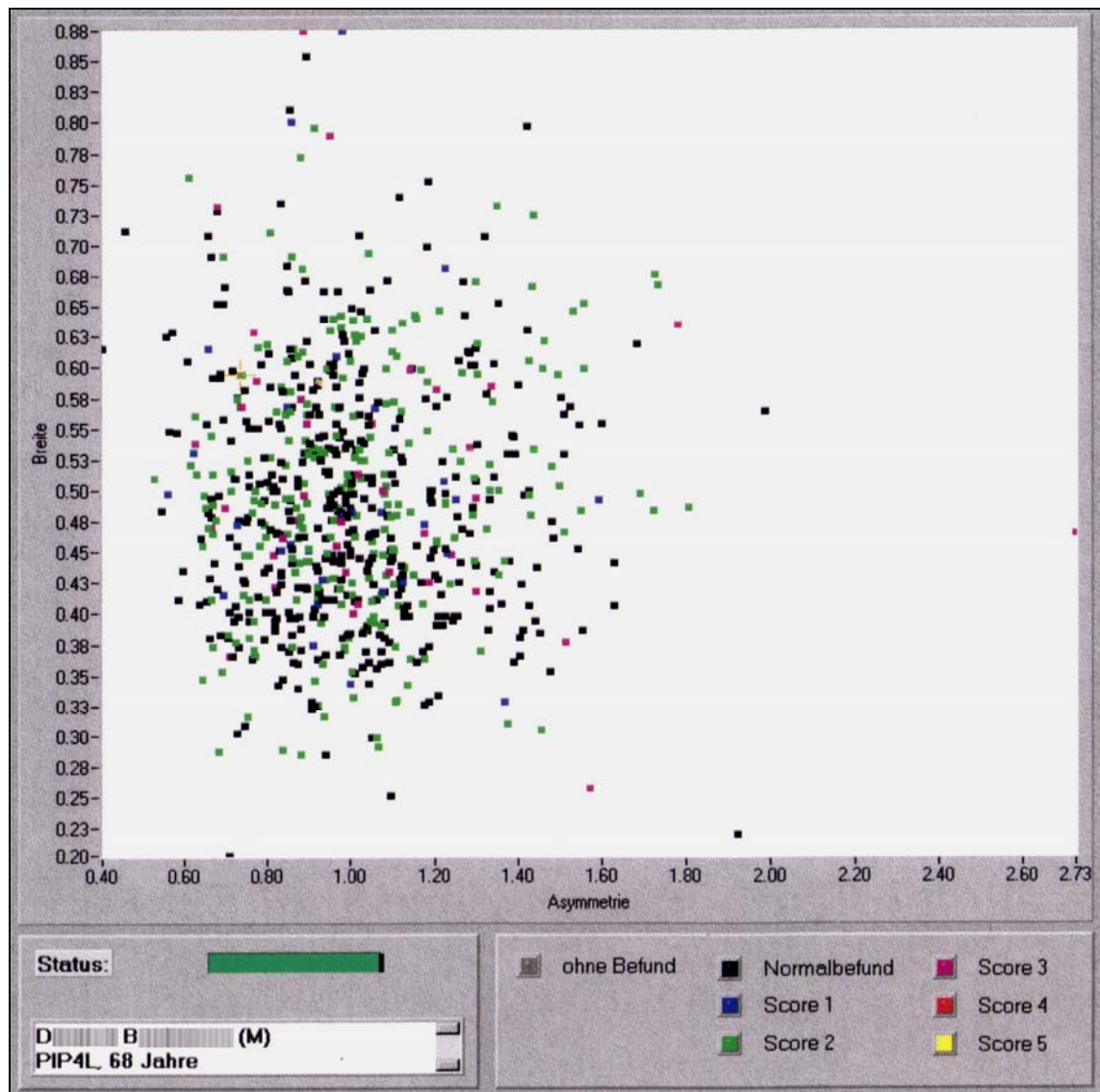


Abb. 9: Screenshot Röntgen-Score: relative Skewness (Asymmetrie, dimensionlos) vs. Standardabweichung (Breite, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds. [Quelle: REX/2002]

In Abbildung 9 kommen 793 im Röntgenbild befundete Gelenke nach Clusterung durch die REX-Software zur Darstellung, 7 Messungen waren wegen Verwackelung nicht verwertbar. Ausgewählt wurden die PIP II-V der rechten und linken Hand aller Altersgruppen, berechnet wurden die mittleren Zeilen des Streulichtbildes mit der größten Leistung. Geclustert wurde mit dem Parameter *Breite* auf der y-Achse und der Streulichtprofil-*Asymmetrie* auf der x-Achse. Die Punktverteilung zeigt, dass die Werte sich nicht nach Farben anordnen. Gelenke, die eine arthritische Demineralisation in der Röntgenaufnahme zeigen (Score 2) streuen über das gleiche Areal des Diagramms wie solche mit Normalbefund. Eine Zuordnung eines Röntgenstatus zu

einem entsprechenden Kennwert der Kurven-Asymmetrie oder -Breite ist somit ausgeschlossen.

Die Berechnung der Steilheit links in der Abbildung 10 bezieht sich auf die gleichen Patientendaten. Abzulesen an der x-Achse, verteilen sich die Werte für die Steilheit der linken Streulichtverteilungsparabel (Steilheit links) auf einen Bereich von 0.99 mm bis 5.93 mm. Dabei ist keine farbliche Gruppierung der Scorepunkte nach Röntgenstadium ersichtlich. Gelenke, die als unauffällig befundet wurden, hier schwarz dargestellt, mischen sich mit denen, die eine arthritische Demineralisation aufweisen (grün dargestellt). Patienten mit erosiven Veränderungen (Score 3) der PIP-Gelenke waren im Patientenpool wenig vorhanden, da bei der Rekrutierung der Schwerpunkt auf symptomatischer Arthritis im Frühstadium lag. Auch diese lassen sich weder anhand der gemessenen Steilheit, noch nach der Kurven-Breite von den übrigen Scores trennen.

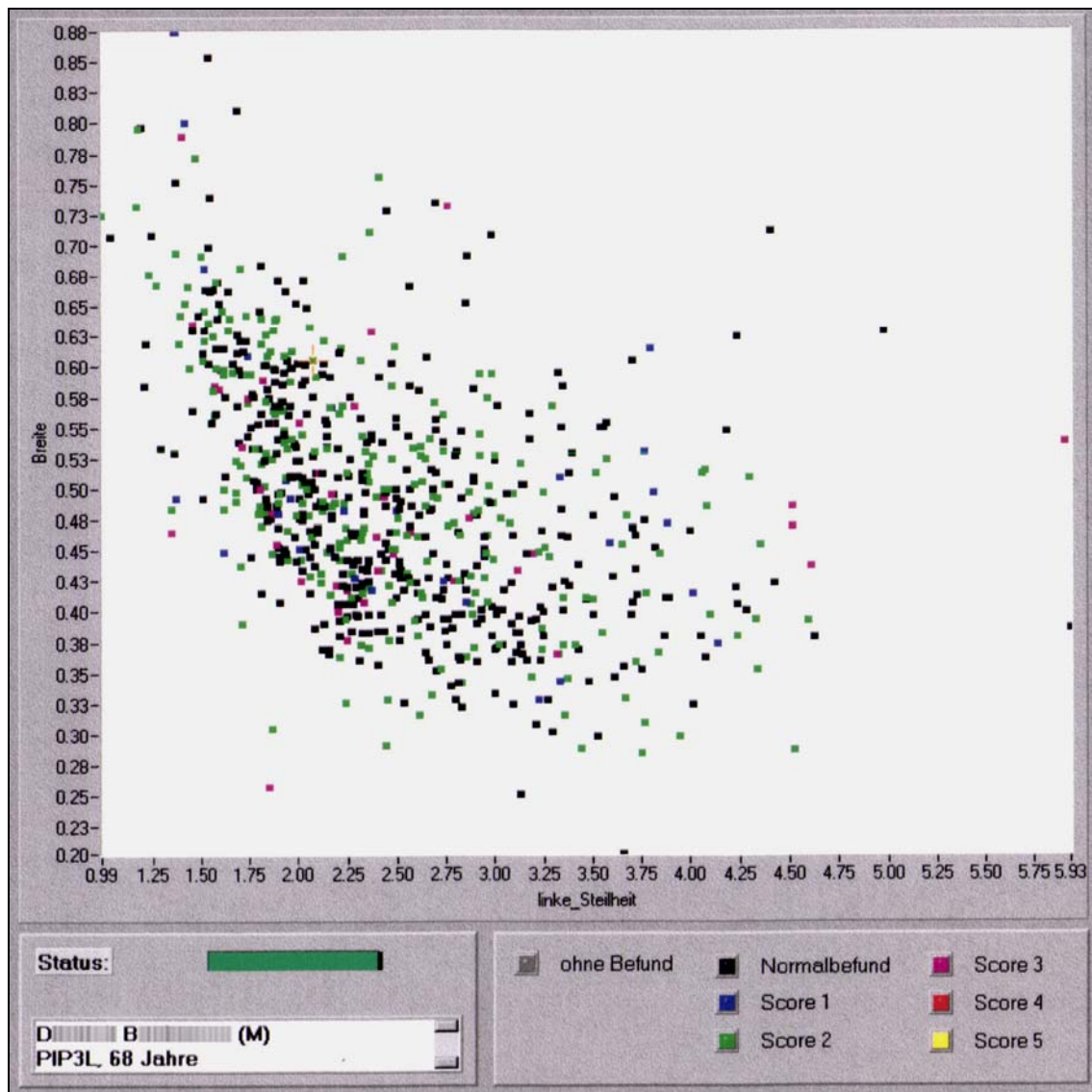


Abb. 10: Screenshot Röntgen-Score: proximaler Übergangsbereich (Steilheit links, in mm) vs. Standardabweichung (Breite, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds. [Quelle: REX/2002])

4.1.3 Kennwertdarstellung anhand der Ultraschalldaten

Mittels der sonographischen Untersuchung wurden 681 Fingergelenke (7 Messungen waren nicht verwertbar) nach dem Ultraschall-Score (Tab. 7) klassifiziert. Patienten aller Altersgruppen und beiderlei Geschlechts wurden für diese Clusterung zusammengefasst und die Daten der PIP-Gelenke II-V der rechten und linken Hand berechnet.

Tab. 7: Ultraschall-Scoring

Ultraschall-Score			
Score	Kriterium	Fingergelenks- messungen [n]	Darstellung in
0	Normalbefund	237	schwarz
1	Synovitis mit Weichteilschwellung < 2 mm	208	blau
2	Synovitis mit Weichteilschwellung ≥ 2 mm	211	grün
3	Synovitis plus Tenosynovitis	1	violett
4	Synovitis < 2mm und Erosion	24	rot
5	Synovitis ≥ 2mm und Erosion	0	gelb
no score	nicht verwertbar	7	-
Σ [n]		688	

Abbildung 11 zeigt die Parabel-Breite auf der y-Achse, aufgetragen über die Asymmetrie auf der x-Achse. Ähnlich wie bei der Sortierung der Streulichtmessungen nach Klinik- und Röntgenscore liegen die Werte für die Breite bei 0.20 bis 0.85. Gelenke aller Entzündungsgrade sind in dieser Spanne vertreten, bevorzugt zwischen 0.35 und 0.65, allerdings ohne eine mögliche Zuordnung eines Scores zu einem eingeschränkten Wertebereich. PIP-Gelenke der Scores 1 und 2, die im Ultraschall eine durch Synovitis bedingte Weichteilschwellung aufweisen, sollten sich erwartungsgemäß in einem benachbarten Wertecenter befinden. Offensichtlich mischen sich die Scorequadrate und sind weder betreffend ihrer Breite noch ihrer Asymmetrie von den schwarzen der Gelenke mit Normalbefund zu separieren. Die Asymmetrie des Parabelverlaufs bewegt sich für die meisten Berechnungen zwischen 0.50 und 1.50. Eine Konzentration eines Scores um einen Wert ist nicht ersichtlich.

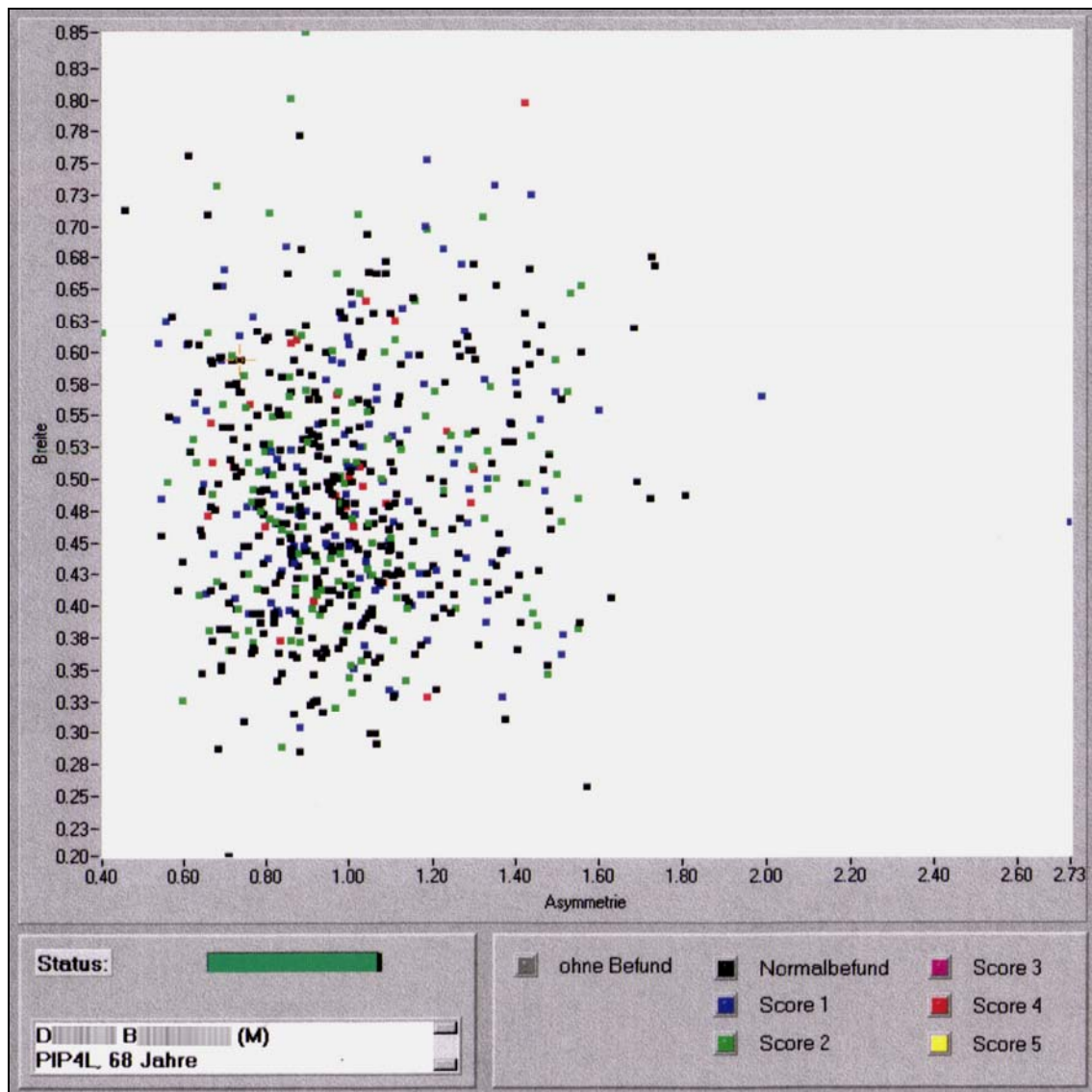


Abb. 11: Screenshot Ultraschall-Score: relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) vs. Standardabweichung (Breite, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds. [Quelle: REX/2002]]

Bei Betrachtung des Clusters in Abbildung 12 findet sich der Parameter Steilheit links auf der x-Achse in Abhängigkeit von der Breite auf der y-Achse. Die bunte Verteilung der Scores für die gemessene Breite ist aus der vorherigen Abbildung bekannt. Für die Steilheit links liegt ein Großteil der Werte zwischen 1.00 mm und 4.50 mm, einzelne Ausreißer sind erkennbar. Wie die vorher bestimmten Parameter ist auch dieser nicht dafür geeignet eine Aussage über das sonographisch eruierte Entzündungsstadium zu geben, da sich die Scores 0 bis 4 nicht anhand ihrer Parabel-Steilheit links trennen lassen.

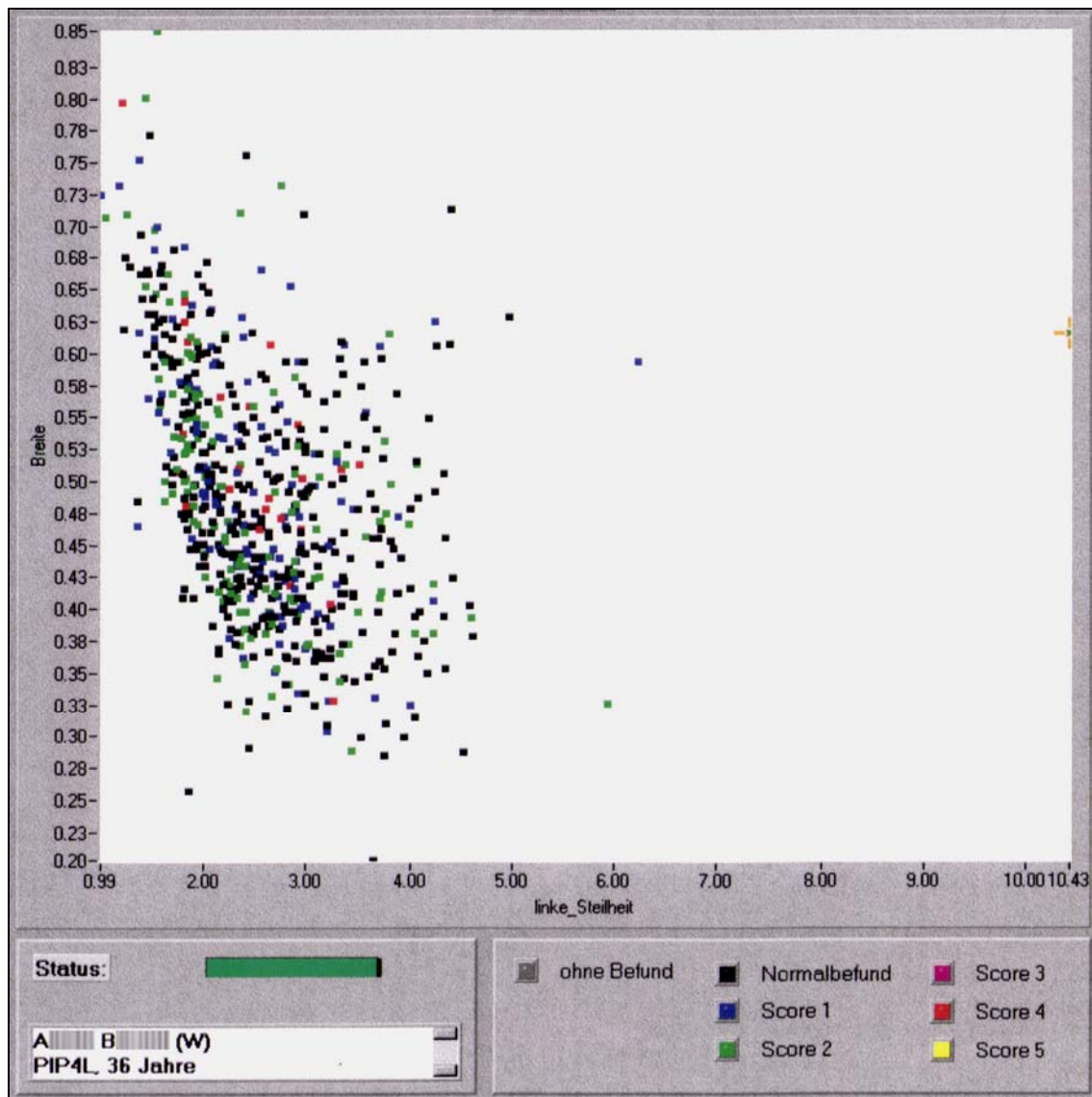


Abb. 12: Screenshot Ultraschall-Score: proximaler Übergangsbereich (Steilheit links, in mm) vs. Standardabweichung (Breite, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds. [Quelle: REX/2002]).

4.1.4 Kennwertdarstellung anhand der MRT-Daten

Magnetresonanztomographische Bilder wurden für 208 mit der SAL-Methode gemessenen Fingergelenke bewertet und die entsprechenden Streulichtaufnahmen bezüglich der von **PRAPAVAT** [1997a] vorgeschlagenen Parameter analysiert. Folgende Scores wurden für die Einstufung des Entzündungsgeschehens verwandt:

Tab. 8: MRT-Scoring

MRT-Befund-Score			
Score	Kriterium	Fingergelenks- messungen [n]	Darstellung in
0	Normalbefund	83	schwarz
1	Synovitis ohne Enhancement	0	blau
2	Synovitis mit Enhancement	28	grün
3	Erosion ohne Enhancement	44	violett
4	Erosion mit Enhancement	45	rot
5	Synovitis plus Tenosynovitis	0	gelb
no score	nicht verwertbar	8	-
Σ [n]		208	

Abbildung 13 zeigt die Punktverteilung für die *Breite* der Streulichtaufnahme auf der y-Achse gegenüber der *Asymmetrie* auf der x-Achse. Für keinen der beiden Parameter lässt sich eine Auftrennung der Scores nach Farben erkennen. Score 4, der die schwerwiegender betroffenen Gelenke mit Erosionen und florider Entzündung repräsentiert, sollte, legt man die Voruntersuchungen zugrunde, tendenziell eine größere *Parabel-Breite* und *Asymmetrie* aufweisen als Score 0, der für Gelenke mit Normalbefund steht. Diese Tendenz lässt sich aber in dieser Messung nicht nachvollziehen, da sich die Werte aller Scores innerhalb der Spanne von 0.29 bis 0.85 für die *Breite* und 0.59 bis 0.74 für die *Asymmetrie* wiederfinden.

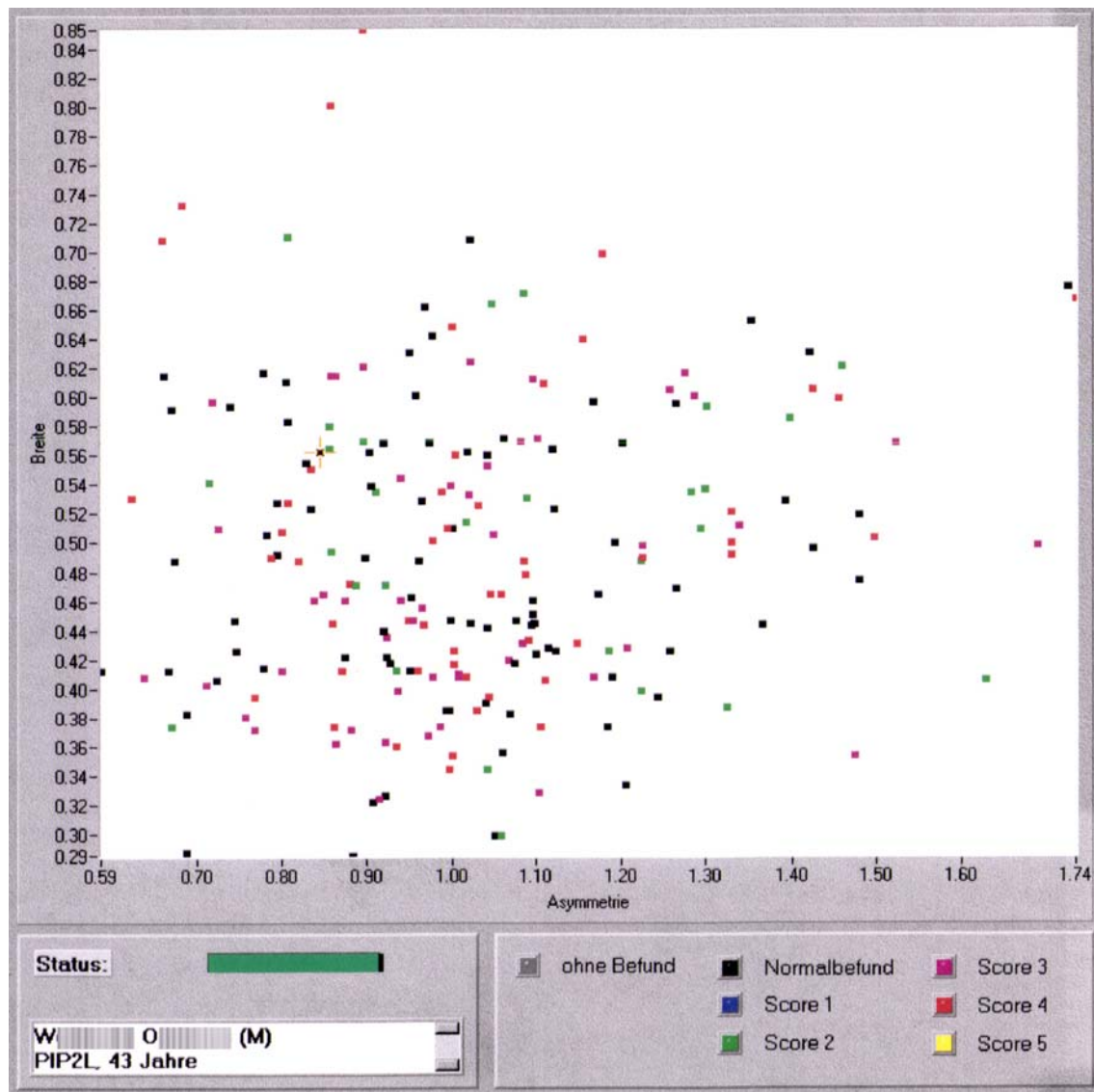


Abb. 13: Screenshot MRT-Score: relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) vs. Standardabweichung (Breite, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds. [Quelle: REX/2002])

Das Clusterdiagramm Breite (y-Achse) gegen Steilheit links (x-Achse) in Abbildung 14 verdeutlicht, dass sich eine Korrelation dieser Parameter mit dem Befund in der MRT nicht vorhanden ist. Die Scorequadrate ordnen sich nicht abgestuft nach Entzündungsgrad an, sondern sind im Bereich 0.29 - 0.85 für die Breite der entsprechenden SAL-Parabel und 1.23 mm - 4.52 mm für ihre Steilheit links weitläufig gestreut.

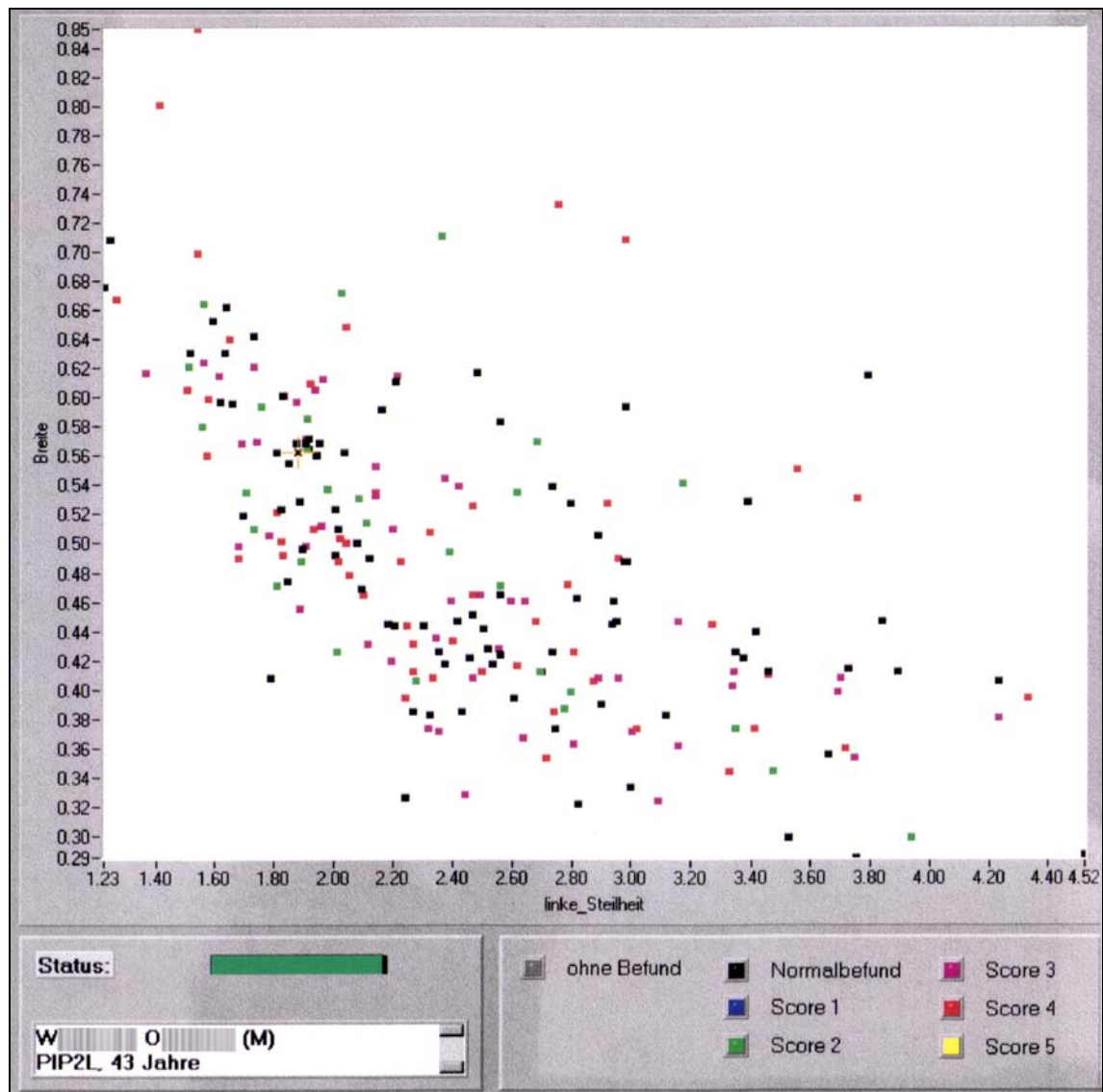


Abb. 14: Screenshot MRT-Score: proximaler Übergangsbereich (Steilheit links, in mm) vs. Standardabweichung (Breite, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds. [Quelle: REX/2002]

4.2 Kennwertdarstellung der Stadien “0“ und “3“

Die Ergebnisse des ersten Teils zusammengekommen ergibt sich eine fehlende Korrelation der vorgegebenen Parameter Breite, Asymmetrie und Steilheit links mit dem Grad der Entzündung, verglichen mit den verschiedenen, etablierten Verfahren zur Darstellung entzündlich-rheumatischer Veränderungen. Um eine falsche Beurteilung des Entzündungsstadiums durch die befundenden Untersucher von Klinik, Röntgen, Ultraschall und MRT als Ursache zu minimieren, wurde ein Score gebildet, für den alle vorhandenen Untersuchungsergebnisse herangezogen wurden. Ziel

war es nur die sich klinisch, radiologisch, sowie sonographisch und im MRT akut entzündeten Gelenke herauszufiltern und denen der Kontrollgruppe gegenüberzustellen. Aus praktischen Gründen um Verwechslungen mit den vorherigen Scores zu verhindern wurde diese Einteilung als "Stadium" bezeichnet, was nicht mit anderen rheumatologischen Stadienbewertungen gleichzusetzen ist:

4.2.1 Die Stadien "0" und "3" im Vergleich

Tab. 9: Stadienzuordnung nach Befunden (PIP-II-V = Zahl der Messungen an PIP-II-V-Gelenken; PIP-III = Zahl der Messungen an PIP-III-Gelenken)

Stadienzuordnung						
Stadium	Klinik	Röntgen	MRT	Ultraschall	PIP-II-V [n]	PIP-III [n]
0	kein Schmerz	-	-	-	320	79
1	Schmerz	keine Erosionen	unauffällig	unauffällig	57	12
2	Schmerz	keine Erosionen	Synovitis +/- Erosionen	Synovitis	34	6
3	Schmerz + Schwellung	keine Erosionen	Synovitis +/- Erosionen	Synovitis	90	31
4	Schmerz + Schwellung	Erosionen	Synovitis +/- Erosionen	Synovitis +/- Erosionen	17	3
5	Schmerz + Schwellung	Destruktion +/- Subluxation	Destruktion	Erosionen +/- Destruktion	10	1
no score	-	-	-	-	608	152
Σ [n]					1136	284

In der folgenden zweiten Auswertung werden Fingergelenke der Bewertung Stadium 0 (Kontrollgruppe) mit denen des Stadium 3 verglichen. Per definitionem liegt im Gelenk eine akute Entzündung vor, wenn klinisch Schmerzen und Schwellung vorhanden sind. Kriterien für die Zuordnung zu Stadium 3 sind, dass sich die klinisch diagnostizierte Entzündung im Ultraschall- und MRT-Bild verifizieren lässt und röntgenologisch noch keine Erosionen nachweisbar sind.

Abbildung 15 illustriert die Clusterung der Parameter *Breite* (x-Achse) und

Asymmetrie (y-Achse) der Parabelverläufe im Streulichtbild. Die 320 als unauffällig diagnostizierten Fingergelenke (Stadium 0) sind schwarz dargestellt, die 90 floride Entzündeten (Stadium 3) gelb. Die offensichtliche Streuung beider Stadien über den Wertebereich $2.50 \text{ E-}1$ - $7.50 \text{ E-}1$ für die Breite und $1.00 \text{ E+}0$ - $1.02 \text{ E+}0$ für die Asymmetrie erlaubt keine Trennung von "gesund" und "krank" mittels der Streulichtauswertung. Die Balkendiagramme rechts für die Asymmetrie und oben für die Breite verdeutlichen in ihrem ähnlichen Verlauf, dass Stadium 0 und 3 sich ähnliche Wertebereiche teilen. Die rot markierte Linie beschreibt die Konzentrierung der mit Stadium 3 klassifizierten Gelenke, die schwarze die des Stadium 0.

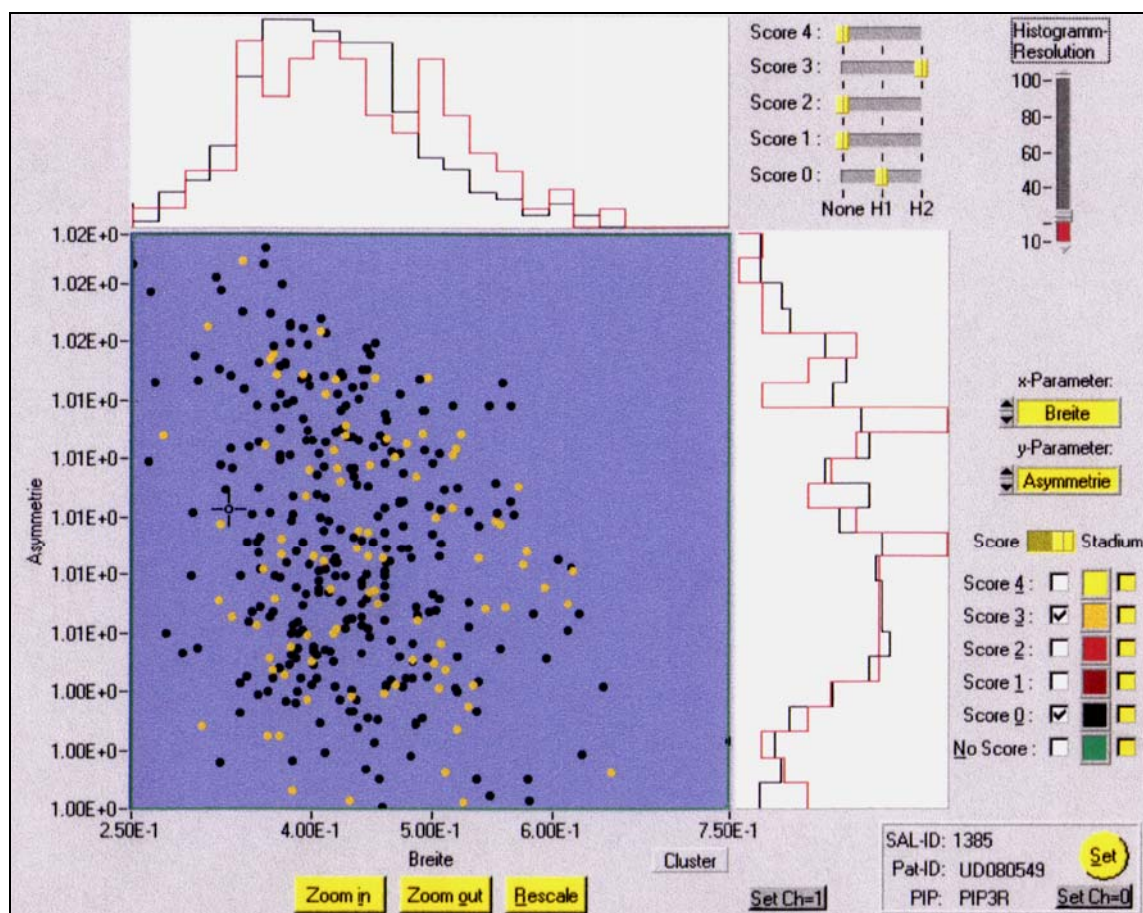


Abb. 15: Screenshot Stadien "0" und "3": Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002]

Der Prüfung des Parameters Steilheit links ist in Abbildung 16 dargestellt. Seine Werte finden sich auf der y-Achse, aufgetragen gegen die Breite auf der x-Achse wie

in der vorherigen Abbildung. Zwischen $1.42 \text{ E}+0\text{mm}$ und $4.15 \text{ E}+0\text{mm}$ bewegt sich die Spanne der Werte, wobei sie sich vorwiegend im Bereich $1.80 \text{ E}+0\text{mm}$ - $3.00 \text{ E}+0\text{mm}$ konzentrieren. Eine Tendenz zur Gruppierung des Stadium 0 abseits der Werte, die Gelenke des Stadium 3 aufweisen, lässt sich nicht nachweisen. Im rechten Balkendiagramm wird zwar deutlich, dass sich beispielsweise bei $2.00 \text{ E}+0\text{mm}$ Steilheit links verhältnismäßig viele Messungen des Stadium 3 liegen, sie liegen aber umgeben von schwarz markierten Werten des Stadium 0 und können aus diesem Grund nicht unterschieden werden.

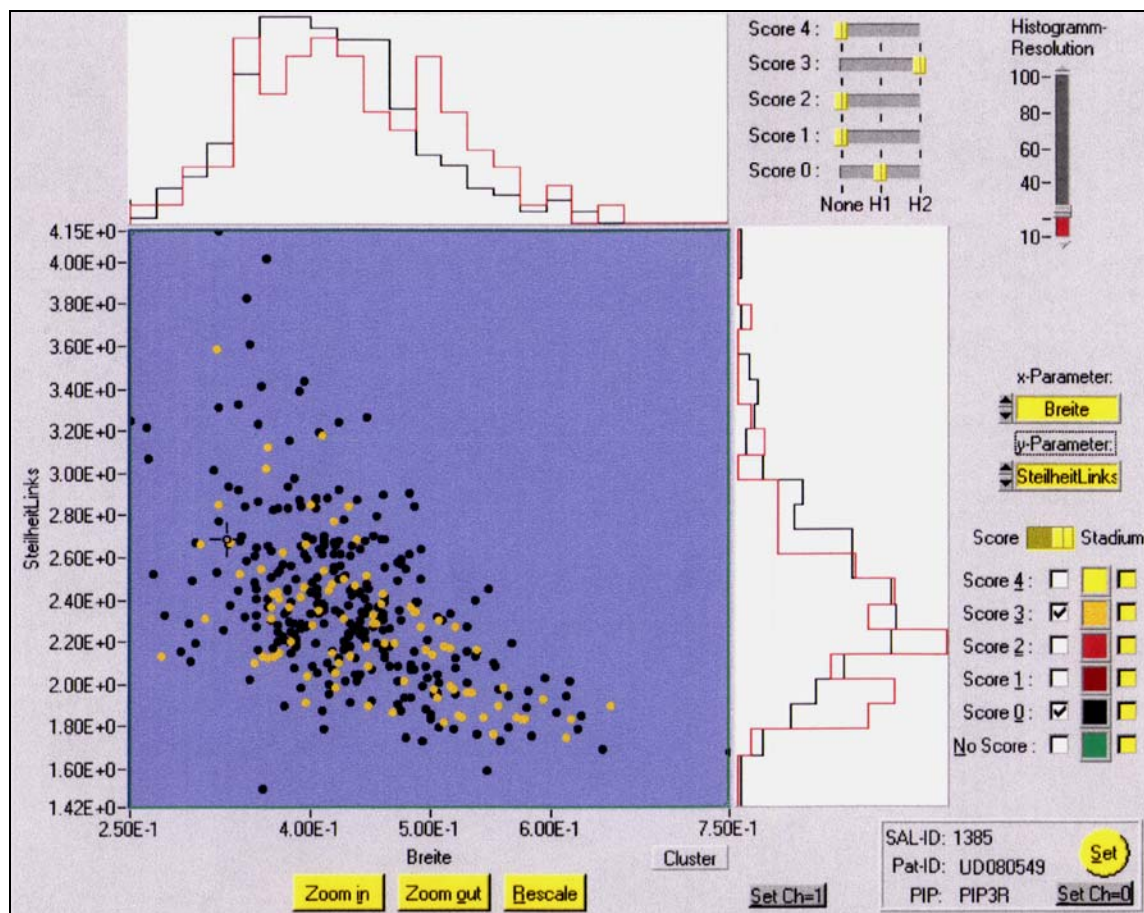


Abb. 16: Screenshot Stadien "0" und "3": Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. proximaler Übergangsbereich (Steilheit links, in mm) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002])

Abbildung 17 belegt, dass auch die Kombination von Parabel-Asymmetrie und Steilheit links keine separierten Cluster ergibt. PIP-Gelenke des Stadium 0 und 3 finden sich in einer sehr ähnlichen Wertspanne.

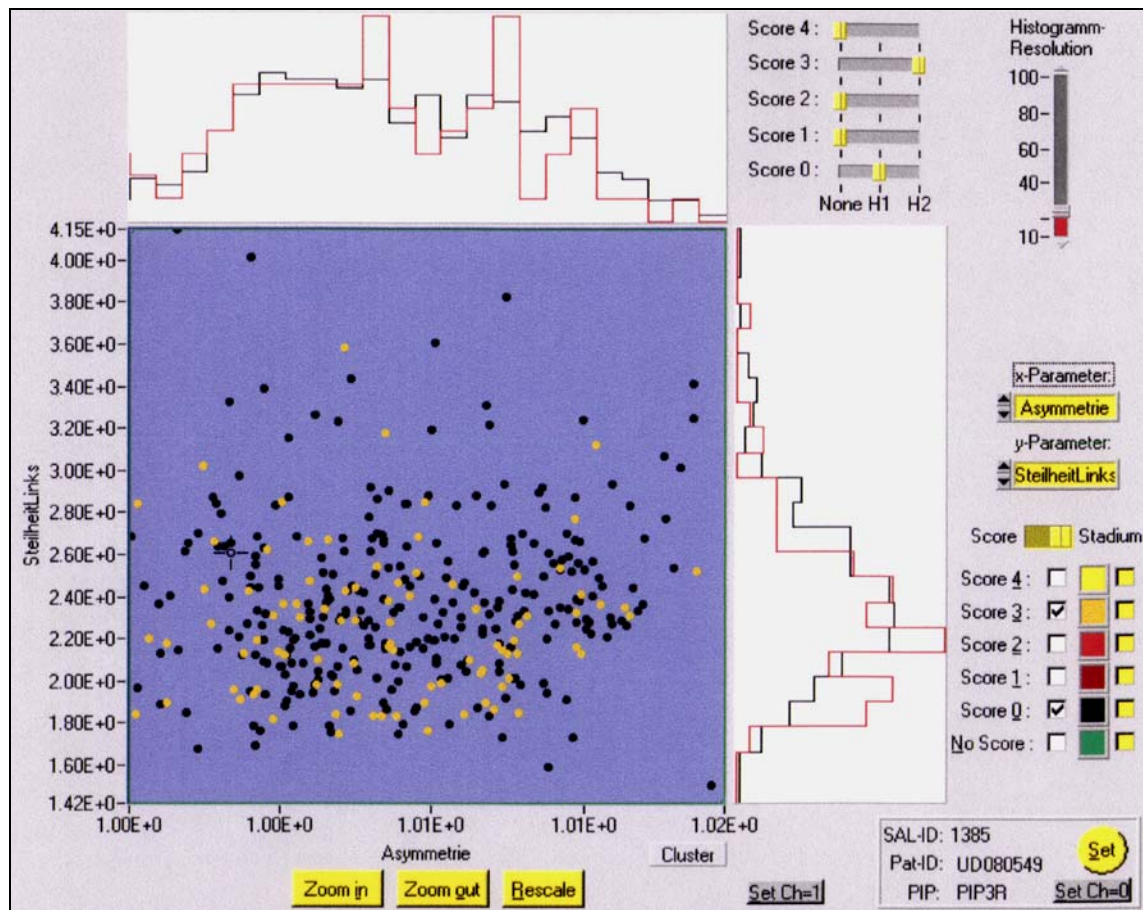


Abb. 17: Screenshot Stadien "0" und "3": Relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) vs. proximaler Übergangsbereich (Steilheit links, in mm) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002]

In Abbildung 18 ist der Gelenk-Umfang (x-Achse) in Abhängigkeit von der auf dem SAL-Bild registrierten Leistung (y-Achse) dargestellt. Die höhere Korrelation dieser Parameter ist in der tendenziellen Anordnung der Messungen ersichtlich. Der Umfang liegt für alle gemessenen Fingergelenke zwischen $4.03 \text{ E}+1\text{cm}$ und $8.50 \text{ E}+1\text{cm}$, die Leistung nimmt von $1.71 \text{ E}+6\text{cm}^2$ mit steigendem Umfang auf $0.00 \text{ E}+0\text{cm}^2$ ab. Daraus ergibt sich das Bild der kurvenförmig abfallenden Markierungen, wobei die gelben des Stadium 3 ausschließlich im unteren, vorwiegend rechten Diagrammbereich zu finden sind. Das Balkendiagramm rechts des Clusterbildes zeigt, dass sich sowohl die Werte der unauffälligen Gelenke wie auch die entzündeten im geringeren Leistungsbereich (Leistung) konzentrieren, wobei der Anteil der entzündeten Gelenke höher liegt. Dass sie auch vermehrt größere Umfänge (Umfang) aufweisen, verdeutlicht die rote Linie des Balkendiagramms oberhalb.

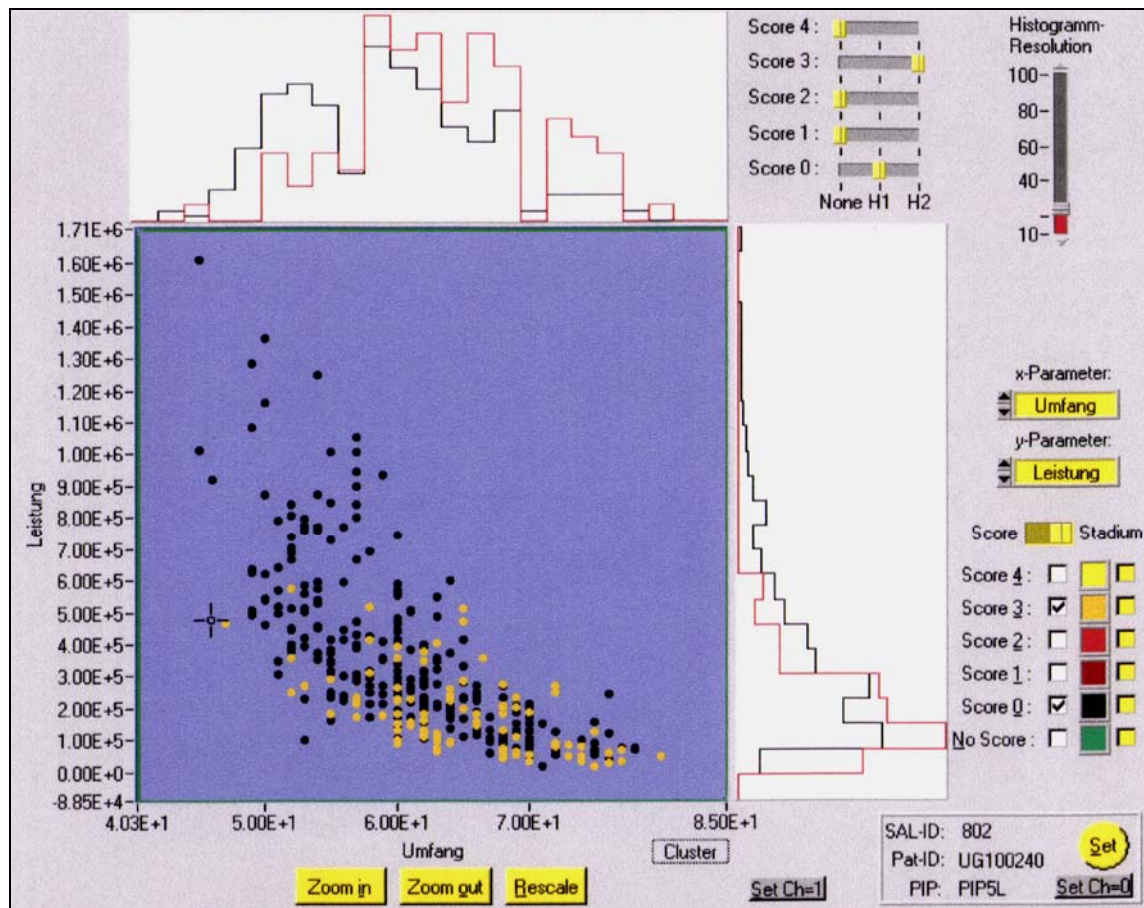


Abb. 18: Screenshot Stadien "0" und "3": Gelenksumfang (Umfang, in cm) vs. Gesamtbestrahlungsstärke (Leistung, in cm^{-2}) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken II-V bds. [Quelle: REX/2002])

Um den Einfluss der unterschiedlichen Umfänge der gemessenen Fingergelenke, der sich wie in Abbildung 18 gezeigt maßgeblich auf das Laserstreulichtbild auswirkt, zu minimieren, werden in Abbildung 19 nur die Mittelfingergelenke (PIP-Gelenk III) zur Auswertung herangezogen. Für 79 Gelenke des Stadium 0 und 31 Gelenke des Stadium 3 sind die Parameter Breite (x-Achse) und Asymmetrie (y-Achse) im "Maximum Integral"-Modus berechnet. Schwarze und gelbe Punktmarkierungen mischen sich im Bereich von 2.41 E-1 bis 7.71 E-1 für die Breite und 1.02 E+0 bis 9.99 E-1 für die Asymmetrie.

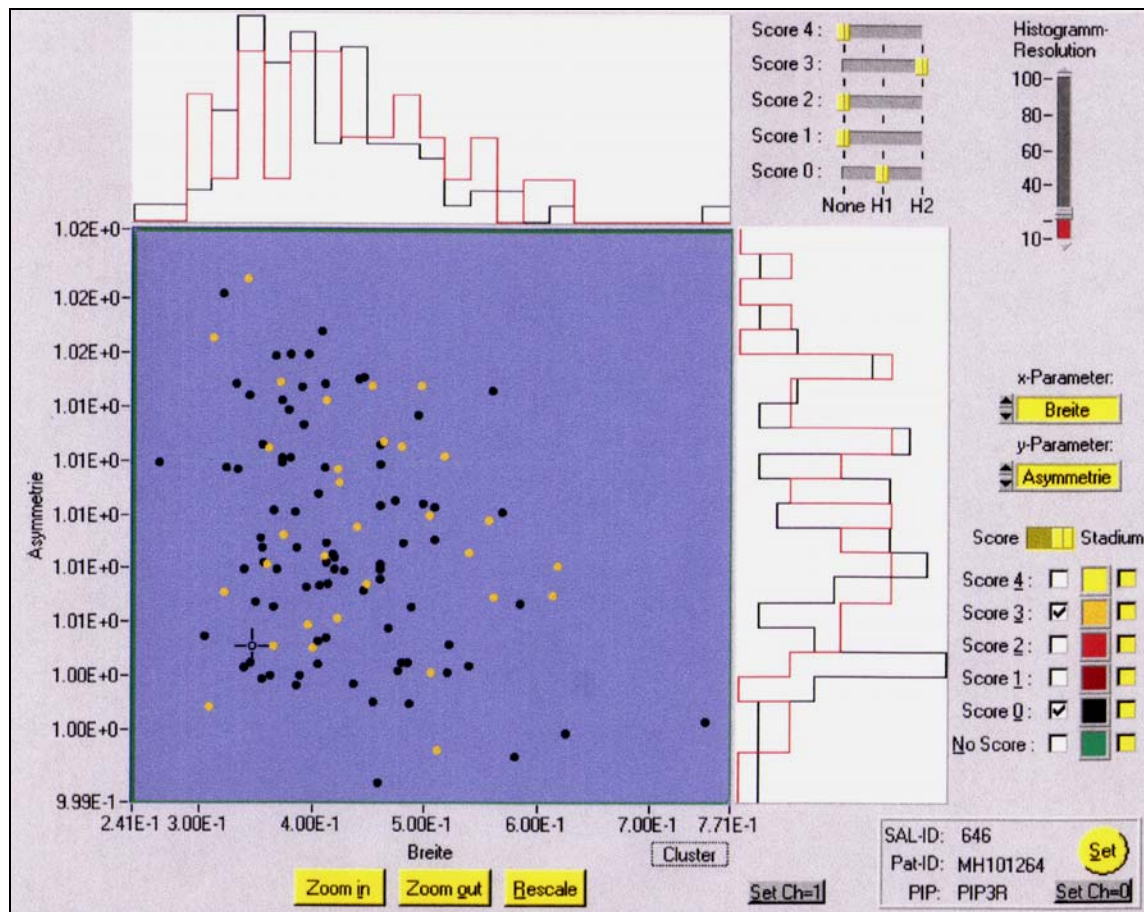


Abb. 19: Screenshot Stadien "0" und "3": Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken III bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002])

4.2.2 Vergleich der Messzeilenauswahl

Werden die gleichen Gelenke im Modus "Center Line" ausgewertet, entsteht in Abbildung 20 ein anderes Clusterbild, es erfolgt dennoch nicht die Auftrennung der als gesund oder entzündet klassifizierten proximalen Interphalangealgelenke. Dasselbe gilt für den Modus "Projection" in Abbildung 21: Weder in der Kurven-Breite noch in der Asymmetrie unterscheiden sich die Streulichtbilder des Stadium 0 von denen des Stadium 3.

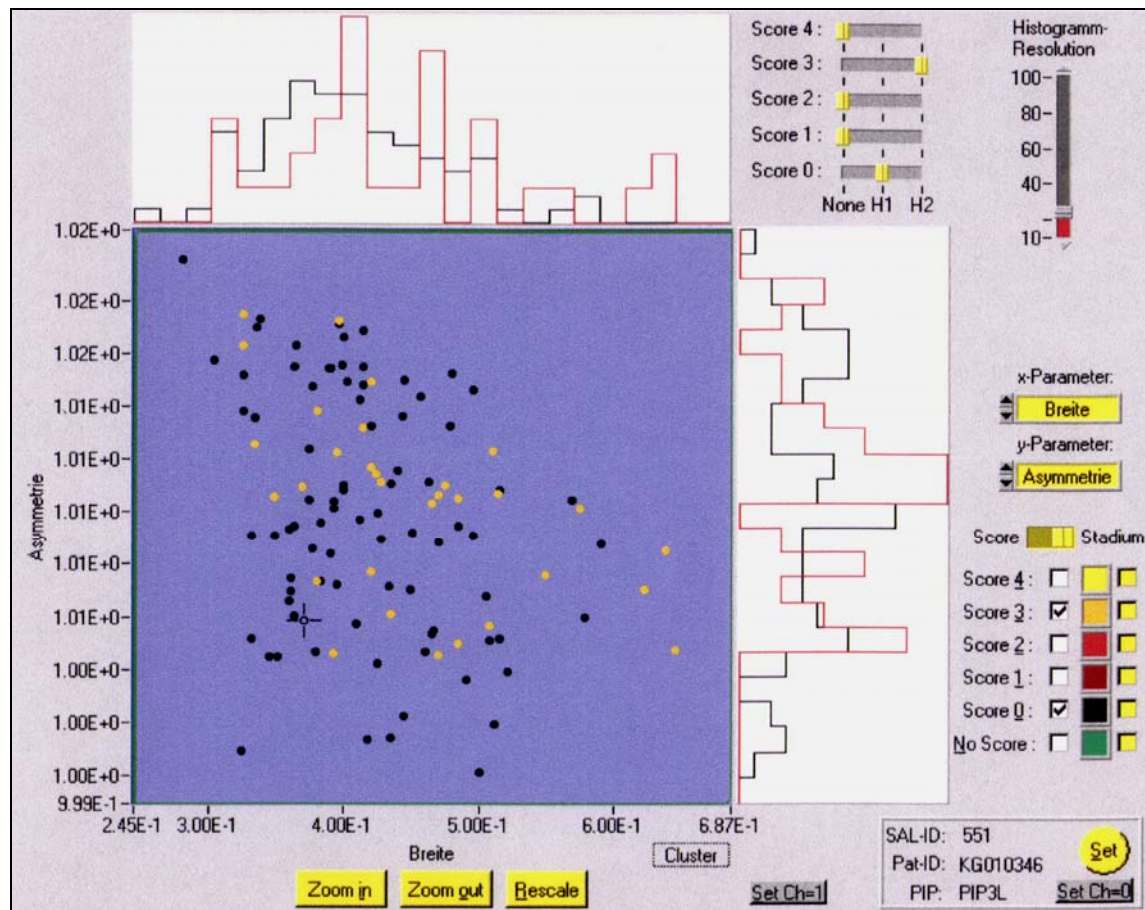


Abb. 20: Screenshot Stadien "0" und "3": Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) Kennwertberechnung per Extraktion der zentralen Linie (Center Line) an den PIP-Gelenken III bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002]

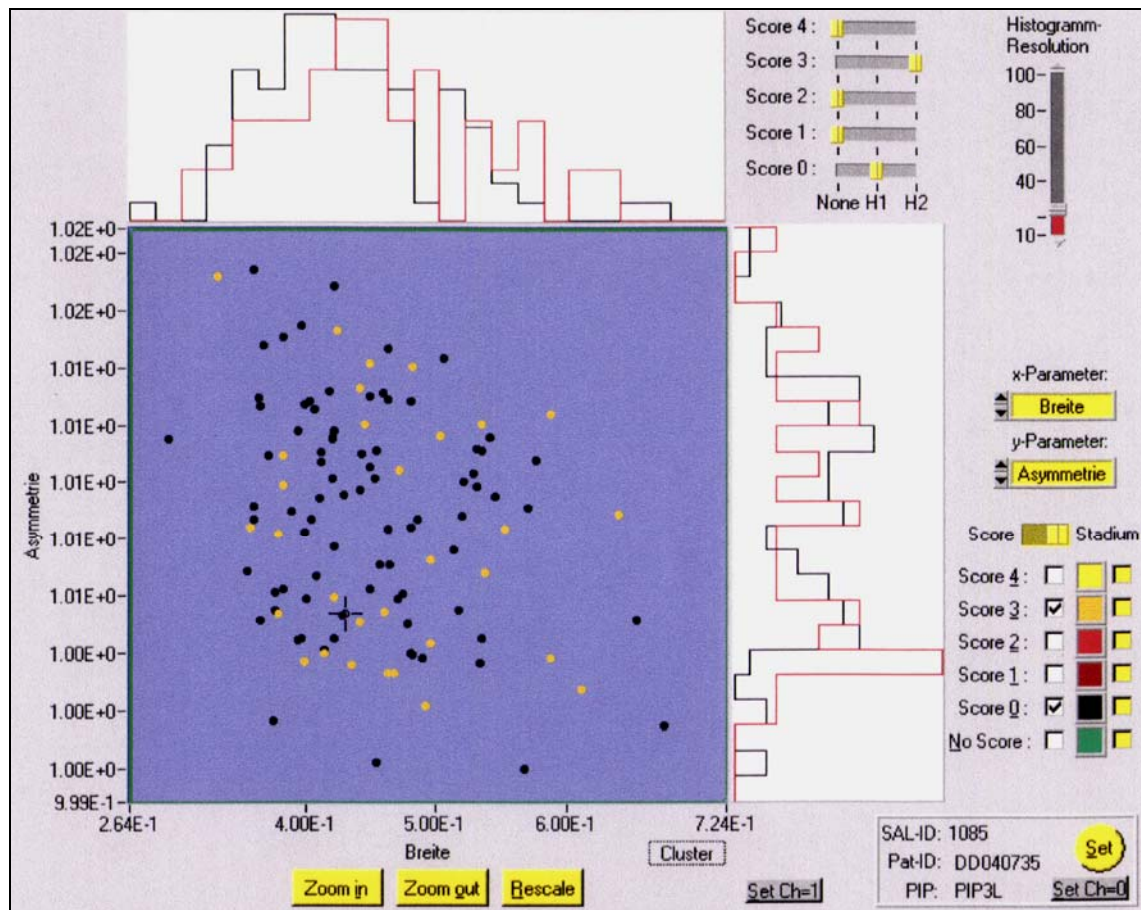


Abb. 21: Screenshot Stadien "0" und "3": Standardabweichung (Breite, dimensionslos) vs. relative Skewness (Asymmetrie, dimensionslos) Kennwertberechnung per Mittelung der Kennwerte über alle 17 gemessenen Streulichtbilder (Projection) an den PIP-Gelenken III bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002]

In Abbildung 22 wird der Spielraum des Fingerumfangs (Umfang) aller gemessenen Mittelfinger deutlich: er liegt zwischen 4.64 E+1cm und 8.05 E+1cm (x-Achse). Die y-Achse zeigt die, von der CCD-Kamera registrierte, Leistung, die mit zunehmendem Fingerumfang abnimmt. Die gelb markierten entzündeten Fingergelenke des Stadium 3 weisen tendenziell einen größeren Umfang und eine geringe Leistung der einfallenden Strahlung auf.

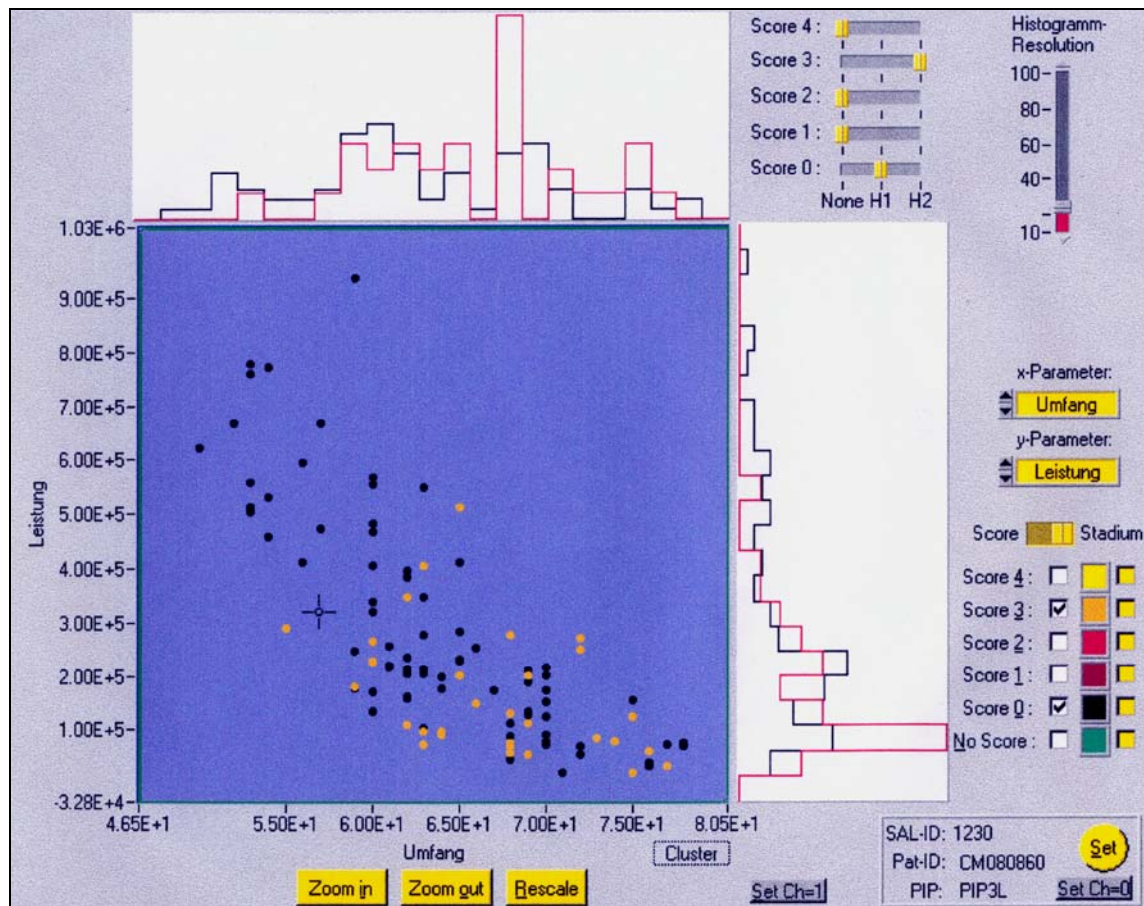


Abb. 22: Screenshot Stadien "0" und "3": Gelenksumfang (Umfang, in cm) vs. Gesamtbestrahlungsstärke (Leistung, in cm^{-2}) Kennwertberechnung mit maximaler Intensität (Maximum Integral) an den PIP-Gelenken III bds., E = Exponent [Quelle: REX/2002])

4.3 Wiederholungsmessungen am gleichen Probanden

Abbildung 23 zeigt vier SAL-Messungen des rechten PIP-III-Gelenks eines 30-jährigen gesunden Probanden, aufgenommen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Daten zur Fingerpositionierung wurden für die erste Messung erhoben und anschließend beibehalten. Der Einfluss geringfügigster Änderungen der Positionierung wird in der Variabilität der Streulichtabbildungen sichtbar. Im zweiten Bild beispielweise ist der Gelenkspalt nur zu erahnen, die Bereiche der größten Lichtintensität erscheinen verschoben.

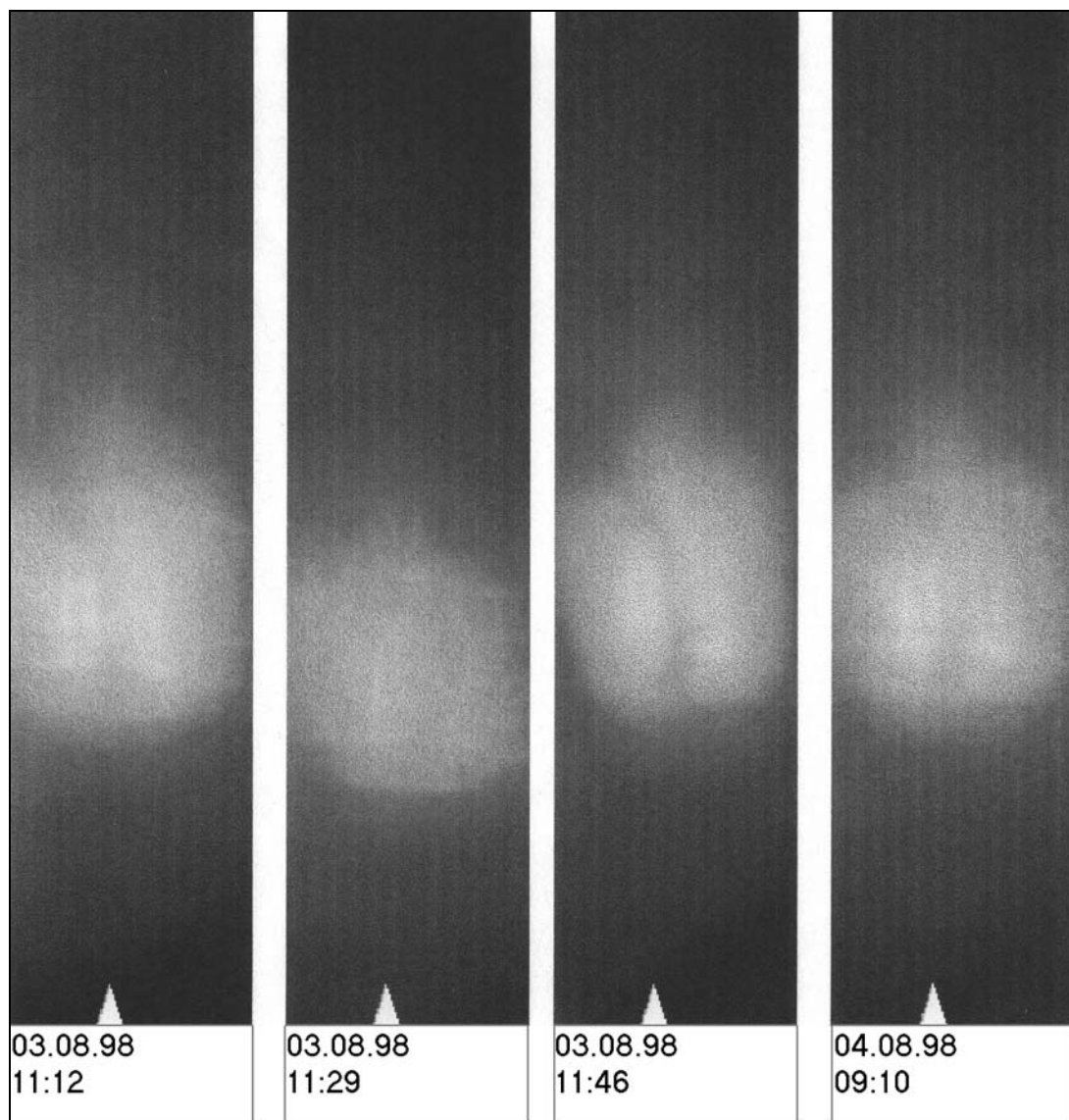


Abb. 23: Wiederholungsmessungen am gleichen Probanden [Quelle:REX/2002]

5 Diskussion

5.1 Einordnung der Ergebnisse

Bei Verdacht einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung wird im klinischen Alltag eine Standarddiagnostik durchgeführt. Der Erhebung der Patientenanamnese und des klinischen Status folgt die Laboruntersuchung mit Entzündungsparameter- und Autoantikörperdiagnostik. Daran schließt sich die apparative, bildgebende Diagnostik an. Zur Auswahl stehen heute neben der konventionellen Röntgendiagnostik die modernen diagnostischen Verfahren: die Arthrosonographie und Magnetresonanztomographie. Bei ausgewählten Fragestellungen wird eine Arthroskopie veranlasst, zusätzlich kommen Computertomographie bzw. Szintigraphie zum Einsatz.

Den Anspruch die Rheumatoide Arthritis im Frühstadium sicher und kostengünstig zu diagnostizieren, erfüllt die zum Einsatz kommende Bildgebung nur mit Einschränkung. Das Ziel ein Verfahren für die rheumatologische Praxis zu entwickeln, das Aufschluss über Entzündungsgrad und -volumen der Synovialis zu diagnostischen Zwecken oder der Therapiekontrolle gibt, ist bis heute nicht erreicht.

Der bisherige Referenzstandard für Diagnose und Verlaufskontrolle arthritischer Erkrankungen ist bis heute das konventionelle Röntgen. Als einziges bildgebendes Verfahren ist es integrativer Bestandteil der revidierten ACR-Klassifikationskriterien von 1987 zur Diagnostik der RA [ARNETT /1988]. Es ist kostengünstig, und ermöglicht eine serielle Dokumentation. Jährliche Aufnahmen der Hände und Füße sind in den späteren Stadien einer Rheumatoiden Arthritis eine wesentliche Orientierungshilfe zur Einordnung der Aggressivität des Krankheitsverlaufs und zum Festlegen einer Prognose. Beurteilt wird hier in der Hauptsache das Fortschreiten der Gelenkveränderung. Erfasst werden gelenknahe Demineralisation, Erosionen und die Gelenkspaltverschmälerung. So wird die Summe der abgelaufenen Prozesse optimal mit dem Röntgenbild abgebildet. Dem Auftreten dieser irreversiblen Knochenschädigung geht aber ein Frühstadium voraus, dessen Aufdeckung entscheidend für die Prognose der Patienten ist. Da bei über zwei Dritteln der Patienten schon im ersten Jahr Erosionen auftreten, ist dieser sensible Zeitraum recht kurz und entgeht leicht der Entdeckung [HEIJDE /1995]. Zahlreiche Studien stützen die

Notwendigkeit eines frühestmöglichen, hochdosierten Therapiebeginns, der ein Fortschreiten der Synovitis zu verlangsamen und sogar aufzuhalten vermag [IRVINE /1999, **ST.CLAIR** /2002]. Eine Therapie mit den neuen Biologicals (anti-TNF alpha) als Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX ist in dieser Phase in der Lage aggressive Krankheitsverläufe abzumildern und das Auftreten von Knochenerosionen abzuwenden [BANKHURST /1999, **GENOVESE** /2002]. In dieser Zeitspanne zeigt sich die Entzündung im Röntgenbild nur indirekt durch Weichteilverbreiterung, Gelenkspaltverschmälerung und Demineralisation, die sogenannten Kollateralphänomene. Beginnende und kleinere Erosionen stellen sich im Röntgenbild weniger gut dar als beispielweise in der MRT [ALASAARELA /1998, **BACKHAUS** /1999, **KLARLUND** /2000]. Daraus ergibt sich ein Nachteil des Röntgens: Eine Besserung des Entzündungsprozesses auf Therapie ist nicht unmittelbar ersichtlich. Das Bild zeigt mit einer zeitlichen Verzögerung von 6 - 12 Monaten die Summe der abgelaufenen Entzündungsschübe [LEEUWEN /1993].

In dieser Arbeit wurden bei Gruppe 1 und 2 Standardröntgenbilder der Hände angefertigt. Diese dienten als Referenz, um das SAL-Verfahren zu evaluieren. Die Fingergelenke wurden nach arthritischen Weichteilzeichen, Kollateralphänomenen und arthritischen Direktzeichen sortiert, mit der Absicht sukzessive Veränderungen des Streulichtbildes festzustellen.

Für die besonderen Anforderungen der Frühdiagnostik, sowie bei unauffälligem Röntgenbefund bei klinischen Beschwerden, steht dem Rheumatologen heute die Ultraschalldiagnostik mit Hochfrequenzschallköpfen als Ergänzung zur Verfügung. Die Vorteile der Sonographie liegen in ihrer universellen Verfügbarkeit, geringen Kosten und der Möglichkeit der „bed-side“-Untersuchung. Anders als bei den übrigen Verfahren ist eine dynamische Untersuchung des Gelenkes möglich, die Rückschlüsse auf seine Funktion zulässt. Sie ist nicht mit Strahlenbelastung verbunden und kann deshalb gefahrlos zur Verlaufsbeobachtung dienen. Voraussetzung ist ein erfahrener Untersucher. Die Arthrosonographie erlaubt eine gute Differenzierung von Weichteilläsionen wie Erguss und synovialer Proliferation [FORNAGE /1989, **GRASSI** /1993], daher sind unmittelbar Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität möglich [HAU /1999]. Werden hochauflösende Schallköpfe eingesetzt, eignet sie sich ebenfalls zur frühen Detektion von Knochendefekten, allerdings fehlen zur Zeit noch standardisierte Kriterien zur Beurteilung des Befundes [GRASSI /2001]. Erosionen stellen sich im Ultraschall frühzeitiger dar als im Röntgenbild. Oberflächlich legende Erosionen können

besser detektiert werden, Erosionen in größerer Schichttiefe lassen sich aber mittels MRT genauer abbilden [**BACKHAUS** /2002]. Ein anderer Nachteil ist, dass die dargestellten Weichteilveränderungen nicht pathognomonisch für die Rheumatoide Arthritis sind. Um die Erstdiagnose RA zu stellen, kann die Sonographie lediglich Anhaltspunkte liefern. Darüber hinaus gestaltet sich die Differenzierung zwischen Ödem, Erguss, Pannus oder kartilaginäre Erosion schwierig, auch hier ist die Magnetresonanztomographie überlegen [**BACKHAUS** /1999]. In der hier vorliegenden Studie wurde bei Gruppe 1 eine Ultraschalluntersuchung der Hände durchgeführt. Vorherigen Untersuchungen zufolge sind für die optimale Darstellung der kleinen Fingergelenke Schallköpfe mit mindestens 7,5 Hz und die Verwendung einer Vorlaufstrecke empfohlen [**MILBRADT** /1990]. Dementsprechend wurde ein Schallkopf mit einer Frequenz von 7,5 Hz mit Vorlaufstrecke eingesetzt, zudem war die Beurteilung durch eine erfahrene Untersucherin gewährleistet. Die Klassifizierung der PIP-Gelenke diente als Maßstab, um die SAL-Bilder einem Entzündungsgrad zuordnen zu können.

Eine andere Methode, die heute in der Frühdiagnostik der Rheumatoiden Arthritis eine immer größere Rolle spielt, ist die Magnetresonanztomographie. Fehlen auf dem Röntgenbild bei typischer Klinik arthritische Direktzeichen, kann ein Magnetresonanztomogramm der Hand die Diagnostik vorantreiben. Knochen und Weichteilgewebe bilden sich überlagerungsfrei ab. Dynamische Untersuchungssequenzen sind bei Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels möglich. Je nach Gewichtung stellen sich Erguss oder proliferative Synovialitis mit hoher Signalintensität dar [**FOLEY-NOLAN** /1991, **JORGENSEN** /1993, **VIERMETZ** /1992], durch unterschiedlich schnelle Anreicherung des Kontrastmittels können sie differenziert werden. Aufgrund der Vaskularisierung kann zwischen verschiedenen Formen des Pannus unterschieden werden. Aktiver, hypervaskularisierter Pannus zeigt ein deutlich intensiveres Enhancement als inaktiver, fibröser Pannus [**KÖNIG** /1990, **JEVTIC** /1996], daher eignet sich die MRT sehr gut, um die Entzündungsaktivität zu eruieren. Die erhöhte Signalintensität ist ein diagnostisches Merkmal, ein anderes ist die Bestimmung des Synovialvolumens, beide stimmen weitgehend mit der klinischen Symptomatik überein [**BACON** /1991, **POLISSON** /1995]. Eine größere Sensitivität bei der Entdeckung von Frühzeichen der RA im MRT als durch die klinische Untersuchung ist belegt [**GOUPILLE** /2001]. Pathologische Knochenveränderungen äußern sich in einer Signalverminderung. Das MRT ist, was die Diagnostik von Erosionen betrifft, das

sensitivste bildgebende Verfahren [**BACKHAUS** /1999]. Kleine Erosionen und Knochenzysten werden gut dargestellt und reichern bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis häufig Kontrastmittel an, was einen Hinweis zur meist recht schwierigen Differenzierung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen liefert [**TONOLLI-SERABIAN** /1996]. Da ein entzündliches Geschehen sehr unmittelbar ersichtlich ist, würde sich die MRT prinzipiell zur Therapiekontrolle und zur Definition einer Remission eignen [**LEE** /1997]. Bisher wird eine Remission aber noch rein klinisch festgelegt [**PINALS** /1981]. Als Nachteile der Untersuchung sind der hohe Zeit- und Untersuchungsaufwand zu nennen, die für einen in der Beweglichkeit eingeschränkten Patienten nicht unerheblich sind. Kleinere Spulen mindern das Problem für die Darstellung der Hände. Als Routineuntersuchung der Fingergelenke in der rheumatologischen Praxis eignet sich die MRT bedingt durch eine aufwendige, zeitintensive Durchführung und Auswertung und einen hohen Kostenaufwand kaum.

Die im Rahmen dieser Studie angefertigten MRT-Bilder der PIP-Gelenke ermöglichten, den Entzündungsgrad jedes Gelenks zunächst zu bestimmen. Damit wurde eine Referenz geschaffen, die neue SAL-Methode am heutigen Standard zu messen.

Die 3-Phasenszintigraphie ist eine weitere Möglichkeit bei Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung, betroffene Gelenke darzustellen. Nach Gabe eines Radiopharmakons wird die Anreicherung über drei Phasen betrachtet. Sie eignet sich in erster Linie um den Gelenkbefall des gesamten Körpers zu eruieren, für die Untersuchung der Hände ist der Einsatz der ROI-Technik empfohlen. Hierbei werden entzündliche Prozesse mit hoher Sensitivität erfasst, sie ist bei früharthritischen Veränderungen der Sensitivität und Spezifität der MRT vergleichbar [**HOPFNER** /2002].

Lichtoptische Verfahren haben in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt, die in einem besseren Verständnis der Ausbreitung von Licht in biologischem Gewebe begründet ist. Sie werden beispielsweise für die Diagnostik und Grundlagenforschung von Mammakarzinomen entwickelt [**HAWRYSZ** /2000, **NTZIACHRISTOS** /2001], außerdem werden sie zur Beurteilung von Gehirnfunktionen eingesetzt [**BOAS** /2001]. Bei der diffusen optischen Tomographie (DOT) wird Gewebe von nah-infrarotem Licht durchstrahlt und anhand der gemessenen Lichtschwächungswerte ein Bild rekonstruiert. Die Absorption und Streuung des Lichts durch oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin sind im Gewebe insbesondere bei Tumoren und

Blutungen verändert. Neben strukturellen Bildern können zusätzlich physiologische Informationen über den Blutfluss, das Blutvolumen oder die Sauerstoffsättigung gewonnen werden. Ein verwandtes Verfahren ist die Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS): Hier wird die Photonendichte diffusen, transmittierten Lichts gemessen und zur Veränderung des Absorptionskoeffizienten proportional in Beziehung gesetzt, um Konzentrationsveränderungen von Hämoglobin zu bestimmen. Bei beiden Verfahren wird in Studien der zusätzliche Effekt von Kontrastmitteln, sowie der Koppelung an Marker oder Sound geprüft [FRYDRYCHOWSKI /2002]. Die erfolgreiche Entwicklung dieser Methoden begründet ein Verfolgen neuer Ansätze der bildgebenden Diagnostik mittels lichtoptischer tomographischer Verfahren.

Die vom LMTB wieder aufgegriffene diaphanoskopische SAL-Technik birgt von ihrer Idee her die Möglichkeiten eine Bedarfslücke in der allgemeinärztlichen und rheumatologischen Diagnostik zu schließen. Sie beruht ebenfalls auf dem Prinzip, dass sich die durch Synovitis bedingte Mehrdurchblutung, begleitet von einer Verdichtung der Entzündungszellen und einem Ödem auf die lichtoptischen Eigenschaften des Gewebes auswirkt. Streuungs- und Absorptionskoeffizient verändern sich durch den erhöhten Hämoglobingehalt, die Trübung der Synovialflüssigkeit und die Proliferation des Kapselgewebes. PRAPAVAT et al. entwickelten den Rheuma-Explorer als kostengünstige und leicht zu evaluierende Methode diese Streustrahlungsveränderungen zu erfassen [PRAPAVAT /1997b]. Was die Handhabung für die tägliche klinische Praxis betrifft, erfüllt der Rheuma-Explorer durch einen geringen Zeitaufwand der Untersuchung und minimale Belastung des Patienten die Anforderungen an ein Routineuntersuchungsverfahren für die rheumatologische Praxis. Die Fingergelenke sind repräsentativ für den allgemeinen Gelenkstatus des RA-Patienten und der Messung leicht zugänglich. Die Untersuchungsdauer von durchschnittlich 10 Minuten für 8 Fingergelenke stieß auf hohe Akzeptanz bei den Patienten, die sowohl Schmerzen als auch Nebenwirkungen wie beispielsweise Strahlenbelastung fürchten.

Ziel dieser Studie war die von PRAPAVAT vorgeschlagenen Kennwerte zur Berechnung der Streulichtverteilungskurve auf ein großes Patientenkollektiv anzuwenden und auf ihre Signifikanz zu überprüfen. Dafür wurden Patienten mit klinischen Verdacht auf eine frühe Arthritis und gesunde Probanden in einer Querschnittstudie untersucht. Jedes Fingergelenk wurde klinisch beurteilt und im "Klinikscore", sowie in Scores für

“Röntgen“, “Ultraschall“ und “MRT“ in einer Kategorie seines Krankheitsstadiums eingeordnet. Diese dienten zunächst einzeln, danach in Kombination als Referenz zur Bewertung der Streulichtverteilungen.

In Clusterdiagrammen ordneten sich die gemessenen Kennwerte *Breite*, *Asymmetrie* und *Steilheit links* nicht wie erwartet nach ihrer Klinik an. Nach PRAPAVATS Voruntersuchungen wäre eine farbliche Gruppierung im Clusterdiagramm nach klinisch gesunden Gelenken, Gelenken mit Schmerzen, mit Schwellung und nach Schmerz und Schwellung zu erwarten gewesen. Jeder Parameter hätte sich mit zunehmender Entzündung tendenziell in eine Richtung verändern sollen. Die *Breite* (Standardabweichung der Funktion) hätte zunehmen sollen, ebenso wie die *Steilheit links* (proximaler Übergangsbereich) und die *Asymmetrie* (relative Skewness) [PRAPAVAT /1997b]. Nicht nur die Kennwertspanne der klinischen Grade mischte sich, sondern sie überschchnitt sich auch mit der Spanne der gesunden und beschwerdefreien Kontrollgruppe.

Im nächsten Schritt wurde der “Röntgenscore“ über die Parameter *Breite*, *Asymmetrie* und *Steilheit links* aufgetragen. Dass auch in diesem Achsenkreuz die Röntgenscores von 1 bis 4 mit dem Score 0 die gleichen Kennwertbereiche belegen, zeigt dass sich die Streulichtkurven der Fingergelenke mit Normalbefund im Röntgenbild nicht signifikant von denen mit Weichteilschwellung oder Demineralisierung unterscheiden.

Auch die für Magnetresonanztomographie- und Sonographiebefund erstellten Clusterdiagramme zeigen für die Streulichtkurven-*Breite*, -*Asymmetrie* und die *Steilheit links* keine Clusterung der Punktmarkierungen eines Entzündungsgrades oder der Normalbefunde in einem Kennwertbereich. Da PRAPAVAT auch die Parameter *Intensität* und *Steilheit rechts* als tendenzielle Kennwertveränderer von gesund zu entzündlich-rheumatisch verändert propagierte, wurden im folgenden Schritt Klinik-, Röntgen-, MRT- und Ultraschallscores über diese Achsen dargestellt. Auch der Parameter *Steilheit rechts* verändert sich nicht in Korrelation mit dem Entzündungsstadium, lediglich die *Intensität* stand mit dem Fingerumfang in Korrelation.

Diese bei der ersten Auswertung gewonnenen Ergebnisse machten eine Reduktion der

Datenmenge erforderlich, um die Ursache der nicht wie in den Voruntersuchungen korrelierenden Streulichtveränderungen zu eruieren. Neben der Kontrollgruppe wurden aus dem Pool der klassifizierten Fingergelenke diejenigen herausgefiltert, die sowohl klinisch als auch mittels Sonographie und Magnetresonanztomographie als akut entzündet eingestuft worden waren. Somit reduzierte sich der Fehler der bewerteten Entzündungsaktivität jeder einzelnen Methode, der bei allen bildgebenden Verfahren eine mehr oder minder große Rolle spielt.

Stadium 0 (gesunde PIP-Gelenke beschwerdefreier Probanden) und Stadium 3 (Entzündung der PIP-Gelenke klinisch, sowie röntgenologisch, sonographisch und im MRT diagnostiziert) wurden nochmals in Clusterdiagrammen über die *Breite*, *Asymmetrie*, *Steilheit rechts* und *Steilheit links* und über die *Intensität* abgebildet. Dabei fiel eine Clusterung der mit Stadium 3 bewerteten Fingergelenke im Kennwertbereich des Parameters *Leistung* auf (Abb.18 und 22). Diese tendenzielle Intensitätsminderung (*Intensität*) der akut entzündeten Gelenke ist vermutlich auf ihre Schwellung zurückzuführen. Unterstützt wird diese These dadurch, dass sich die PIP-Gelenke mit Stadium 3, trägt man *Leistung* gegen *Umfang* auf, sich vom *Umfang* her größtenteils zwischen 6.0 E und 7.5 E gruppieren, während die gesunden Fingergelenke bei 5.0 E bis 6.0 E liegen. Dass die von der Kamera detektierte *Intensität* des Lasers mit Zunahme der durchleuchteten Gewebeschichten abnimmt, kann nicht als Indiz für eine entzündliche Veränderung gewertet werden.

Da beide Stadiengruppen 0 und 3 über die übrigen Kennwertbereiche streuen und keine Tendenz festzustellen ist, lässt sich mit Sicherheit sagen, dass der Rheuma-Explorer zum jetzigen Stand der Entwicklung in der Diagnosefindung der RA keinen Fortschritt erbringt. Die ermittelten Kennwerte lassen sich am großen Patientenkollektiv nicht nachvollziehen, gesunde Gelenke können von floride entzündeten nicht differenziert werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Ursache für die fehlende Signifikanz der Streulichtveränderungen in der interindividuellen Variation der Fingergelenkstruktur begründet ist. Um diesen Faktor von anatomischer Seite einzuschränken, wurden isoliert die PIP-III-Gelenke der dritten Patientengruppe (Kontrollgruppe) und Stadium 3-Patienten ausgewertet. *Breite* und *Asymmetrie* von gesunden und entzündlich-rheumatisch veränderten Mittelfingern gleichen sich in ihrer

Variationsbreite, folglich scheint schon eine gemeinsame Auswertung eines Gelenks ein zu grobes Raster zu sein. Interessant ist auch der Vergleich der gewählten Meßlinien: Für gesunde und entzündete PIP-III-Gelenke wurden zur Berechnung von *Breite* und *Asymmetrie* die verschiedenen Pixelbereiche *Maximum Integral*, *Center Line* und *Projection* ausgewählt. Die Frage welcher von ihnen informationstragend ist, kann anhand der Daten nicht entschlüsselt werden. Keiner der berücksichtigten Messzeilenbereiche erlaubt eine Trennung von gesund und entzündet, wichtig ist aber, dass auch sie die Streuung der Daten beeinflusst. Zwar lagen die Werte der Patienten in etwa im gleichen Bereich, es entstanden aber drei unterschiedliche Clusterbilder.

5.2 Methodenkritik

Warum hat die Anwendung von PRAPAVATS vorgegebenen Streulichtberechnungen auf ein großes Patientenkollektiv nicht die gewünschten Ergebnisse erbracht? Die Gründe dafür sind sicher in den zahlreichen Variablen, die auf das System der Streulichtanalyse einwirken, zu suchen. Im folgenden sollen die interindividuelle Varianz und die Positionierung der Finger ausführlich diskutiert werden.

5.2.1 Interindividuelle Varianz

Betrachtet man die Parameterveränderungen der Streulichverteilungskurve von gesund nach krank, so stellt man fest, dass sie sich zum Beispiel für die *Asymmetrie* (relative Skewness) im Bereich von 0.1 bewegen (Tab B). Die Grenze von "normal" und "pathologisch" ist ein schmaler Grat, der aber nach PRAPAVATS Studie signifikant größer ist als die theoretisch berechnete interindividuelle Varianz. In der Praxis unterscheiden sich die Fingergelenke schon optisch erheblich voneinander, so dass es nur eingeschränkt sinnvoll erscheint ein Fingergelenk mit den Umfang von 45 mm mit einem von 60 mm vergleichen zu wollen. In die interindividuelle Varianz spielt neben der Fingerdicke und den damit verbundenen, durchleuchteten Gewebeschichten auch die Hautfaltenstruktur und nicht zuletzt die Hautfarbe mit hinein. Bilder einer dunkelhäutigen Probandin, die keine klinischen Entzündungszeichen aufwies, erbrachten ein ungewöhnliches Strukturbild, das höchstwahrscheinlich auf den Einfluss der Hautfaltenpigmentierung zurückzuführen ist. Auf anderen Streulichtabbildungen fanden sich streifige Strukturen, die mit dem der Kamera aufliegenden Hautrelief übereinstimmen und wahrscheinlich durch eine raue Hautoberfläche verursacht

wurden.

5.2.2 Positionierung

Wiederholungsmessungen an wenigen beschwerdefreien Gelenken, angefertigt mit der Absicht interindividuelle Verschiedenheiten auszublenden, ergaben keine einheitlichen Streulichtbilder. Die Struktur des mutmaßlichen Gelenkspalts hatte auf jedem Bild einen geringgradig variierten Verlauf (siehe Abb. 23). Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch eine leichte Beugung im Gelenk und axiales Abweichen des Fingers innerhalb der Positionierungsvorrichtung entstanden. So muss angenommen werden, dass jedes mit dem Rheuma-Explorer untersuchte Gelenk in einer minimal differierenden Position durchleuchtet wurde und dass dieser Bewegungsspielraum auch während der Messung zu Verwacklungen hat führen können. Der Fingerkuppen-Hautfaltenabstand, gemessen mit einer Schieblehre, ist als einzige Orientierungshilfe zur exakten Repositionierung offensichtlich zu ungenau. Ein Mangel der technischen Umsetzung der Methode liegt somit in der fehlenden Kontrolle der Positionierung. Als Konsequenz ist eine Reproduzierbarkeit der Bilder nicht gegeben, was als Voraussetzung zum Einsatz als Therapiekontrollverfahren unabdingbar ist.

5.3 Ausblick

Diese Fehlermöglichkeiten addiert, ist für die Zukunft der Streulichtanalyse in der rheumatologischen Diagnostik eine isolierte Betrachtung jedes einzelnen Fingergelenks im Verlauf die einzig sinnvolle Perspektive. In einer Längsschnittstudie mit Messungen desselben Gelenks über 6 Monate in unterschiedlicher Akuität der Entzündung, wurden 2002 an der Universität Göttingen 72 PIP-Gelenke mit dem Rheuma-Explorer untersucht. Das vom LMTB entwickelte Nachfolgemodell beinhaltet die sinnvolle Neuerung, die Positionierung des Gelenkspalts unter Kamerakontrolle überwachen zu können. Darüber hinaus sind alte Streulichtaufnahmen während der Positionierung eingeblendet, so dass der Finger an die exakt gleiche Stelle platziert werden kann. Dies ermöglicht eine Serie von Streulichtmessungen zu erstellen, deren einzige Variable der Entzündungszustand des Gelenks ist. Unter diesen Voraussetzungen erreichte die SAL-Methode eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 89% und eine Genauigkeit von 83 % für die Detektion von entzündlichen Veränderungen bei betroffenen PIP-Gelenken [SCHEEL /2002].

Damit erübrigt sich derzeit die Einsatztauglichkeit der SAL-Methode als diagnostisches Screening, da auf Referenzbilder zurückgegriffen werden muss, die bei einer Erstuntersuchung selbstverständlich nicht vorhanden sind. Offen bliebe aber die Möglichkeit sie zukünftig als kostengünstiges, nicht-invasives und schnelles Verfahren zur Therapiekontrolle einsetzen zu können. Die Domäne der Frühdiagnostik der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird in nächster Zukunft sicher auf dem Gebiet der Sonographie und Magnetresonanztomographie liegen, die bei unauffälligem Röntgenbefund Klarheit bringen.

6 Zusammenfassung

Der Erfolg der Therapie mit den neuen Biologicals in der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis bestätigt die Notwendigkeit einer frühestmöglichen Diagnose und sensiblen Therapiekontrolle dieser Erkrankung, die durch die konventionellen bildgebenden Verfahren nur unzureichend gewährleistet ist. In dieser Querschnittstudie wurden die proximalen Interphalangealgelenke von 102 Patienten mit Verdacht auf rheumatoide Arthritis und 40 Kontrollpatienten mit einem neuen bildgebenden Verfahren untersucht. Der Rheuma-Explorer wurde vom Institut für Laser- und Medizintechnologie GmbH entwickelt und basiert auf dem Prinzip der Streulichtanalyse SAL (synthetic aperture linking). Sie nutzt die Veränderungen der gewebe-optischen Eigenschaften Streuung und Absorption im Frühstadium einer Rheumatoiden Arthritis. Nach Transillumination der Gelenke mit einem Laser des nahen Infrarotbereichs (675 nm) wurde die austretende Streulichtstrahlung gemessen und die daraus resultierende mathematische Funktion des Streulichtverteilungsbildes berechnet. Ziel dieser Arbeit war es, die aus einer Vorgängerstudie gewonnenen Kennwerte Breite, Asymmetrie, Steilheit links, Steilheit rechts, und Intensität auf ein großes Patientenkollektiv anzuwenden und ihren Aussagewert zu überprüfen. Daher wurden 1136 proximale Interphalangealgelenke klinisch untersucht, insgesamt 800 Röntgenaufnahmen angefertigt, sowie 688 Sonographien und 208 magnetresonanztomographische Bilder. Sie dienten als Referenz, um entzündliche und knöcherne Veränderungen einordnen und die dazugehörigen Streulichtmessungen beurteilen zu können. Jedes Gelenk wurde mit einem Score von null bis fünf für die klinische Untersuchung, das Röntgen, die Sonographie und das MRT belegt, der die Erkrankungsschwere festlegte. Darüber hinaus wurden die Gruppen Stadium 0 und III festgelegt und somit Fingergelenke, die in allen bildgebenden Verfahren eine floride Entzündung zeigten (III) den gesunden der Kontrollgruppe (0) gegenübergestellt. Die Ergebnisse zeigten, dass die genannten Kennwerte Breite, Asymmetrie, Steilheit links, Steilheit rechts, und Intensität keinen Aufschluss über den klinischen Zustand eines Gelenks mit früher Rheumatoider Arthritis gaben. Sie korrelierten nicht mit dem Entzündungsgrad. Auch bei Röntgen, Sonographie und MRT konnte keine Tendenz der Kennwertveränderung mit einer Verschlechterung des Befunds in Zusammenhang gebracht werden. Der Gruppenvergleich der Stadien 0 und III brachte den Beweis, dass weder der Entzündungsgrad eines Gelenks mit Hilfe des

Rheuma-Explorer zu eruieren ist, noch die bloße Unterscheidung von gesund und rheumatisch verändert anhand der Kennwerte möglich ist. Als Ursachen für das Versagen der Methode an einem großen Patientenkollektiv sind eine zu hohe Sensitivität, und die mangelnde Reproduzierbarkeit bei der Fingerpositionierung in der Apparatur des Rheuma-Explorers zu diskutieren. Eine Anpassung des Geräts mit der Neuerung, die Fingerpositionierung unter Kamerakontrolle überwachen zu können, wäre für die Zukunft anzustreben. Interindividuelle, anatomische Unterschiede wie Hautfarbe- und Beschaffenheit und Gelenkdurchmesser stellen bislang noch Variablen dar, die die Verwertbarkeit der Daten beeinträchtigen. Um den Einfluss dieser Variablen genau definieren zu können, wären Längsschnittstudien als Basis erforderlich, die die Akuität der Entzündung zunächst an einem Gelenk beobachten. Erst dann wird es möglich sein, die Informationen der Streulichtanalyse nutzbar zu machen, zum Beispiel in Bereichen der Remissionsbeurteilung oder der Therapiekontrolle.

Literaturverzeichnis

- ALASAARELA E, SURAMO I, TERVONEN O, LÄHDE S, TARALO R, HAKALA M:** Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol*, 37, 1152-1156, (1998).
- ANDERSON RR, PARRISH BS, PARRISH JA:** The optics of human skin. *J Invest Derm*, 77 (1), 13-19, (1981).
- ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, MC SHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS:** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31, 315-324, (1988).
- BACKHAUS M, BURMESTER GR, SANDROCK D, LORECK D, HESS D, SCHOLZ A, BLIND S, HAMM B, BOLLOW M:** Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*, 61 (10), 895-904, (2002).
- BACKHAUS M, KAMRADT T, SANDROCK D, LORECK D, FRITZ J, WOLF KJ, RABER H, HAMM B, BURMESTER GR, BOLLOW M:** Arthritis of the finger joints – a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound and contrast-enhanced MR imaging. *Arthritis & Rheumatism*, 42 (6), 1232-1245, (1999).
- BACON PA, FARR M:** Assessment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 3, 421-428, (1991).
- BANKHURST AD:** Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 17 (6 Suppl. 18), 69-72, (1999).
- BELL S, KAMM MA:** Antibodies to tumor necrosis factor alpha as treatment for Crohn's disease. *Lancet*, 355; 858-860, (2000).
- BEUTHAN J, MÜLLER G:** Infrarot-Diaphanoskopie – Renaissance einer vergessenen Methode. *MedTech*, 3 (1), 13-17, (1992).

- BOAS DA, GAUDETTE T, STRANGMAN G, CHENG X, MAROTA JJ, MANDEVILLE JB:** The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *Neuroimage*, 13 (1), 76-90, (2001).
- BRIGHT R:** Reports of Medical Cases. Longman, Rees, Orme, Brown, Green, London, (1831). in: Minet O, Müller G, Beuthan J: Selected papers on optical tomography fundamentals and applications in Medicine. SPIE Optical Engineering Press, Vol. MS 147, (1998).
- BURK A, BURK R:** Checkliste Augenheilkunde. Thieme, Stuttgart, (1996).
- CARTWRIGHT CH:** Infra-red transmission of the flesh. *Journal of the Optical Society of America*. Vol.20 (2), 81-84, (1930). in: Minet O, Müller G, Beuthan J: Selected papers on optical tomography fundamentals and applications in Medicine. SPIE Optical Engineering Press, Vol. MS 147, (1998).
- CIMMINO MA, PARISI M, MOGGIANA G, MELA GS, ACCARDO S:** Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study. *Ann Rheum Dis*, 57, 315-318, (1998).
- COLLINS JF, AUGUSTIN AJ:** Augenheilkunde. Springer, Berlin, (1997).
- CORVETTA A, GIOVANONI A, BALDELLI S, ERCOLANI P, POMPONIO G, LUCHETTI MM, RINALDI N, DE NIGRIS E:** MR imaging of rheumatoid hand lesions: comparison with conventional radiology in 31 patients. *Clin Exp Rheumatol*, 10, 217-222, (1992).
- FELDMANN H:** Die Geschichte der Diaphanoskopie. Bilder aus der Geschichte der Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, dargestellt an Instrumenten aus der Sammlung im Deutschen Medizinhistorischen Museum in Ingolstadt. *Laryngorhinootologie*, 77 (5), 297-304, (1998).
- FEX E, JONSSON K, JOHNSON U, EBERHARD K:** Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid Arthritis. A prospective follow-up study of a swedish cohort. *Br J Rheumatol*, 35, 1106-1115, (1996).
- FOLEY-NOLAN D, STACK JP, RYAN M, REDMONT U, BARRY C, ENNIS J, COUGHLAN RJ:** Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis-A

- comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol*, 30, 101-106, (1991).
- FORNAGE BD:** Soft-tissue changes in the hand in rheumatoid arthritis: evaluation with US. *Radiology*, 173 (3), 735-737, (1989).
- FRYDRYCHOWSKI AF, GUMINSKI W, ROJEWSKI M, KACZMAREK J, JUZWA W:** Technical foundations for non-invasive assessment of changes in the width of the subarachnoid space with near-infrared transillumination-backscattering sounding (NIR-TBSS). *IEEE-Trans-Biomed-Eng*, 49 (8), 887-904, (2002).
- GENOVESE MC, BATHON JM, MARTIN RW, FLEISCHMANN RM, TESSER JR, SCHIFF MH, KEYSTONE EC, WASKO MC, MORELAND LW, WEAVER AL, MARKENSON J, CANNON GW, SPENCER-GREEN G, FINCK BK:** Etanercept versus methotrexate in patient with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*, 46 (6), 1443-1450, (2002).
- GOUPILLE P, ROULOT B, AKOKA S, AVIMADJE AM, GARAUD P, NACCACHE L, PAPE A, VALAT JP:** Magnetic resonance imaging: a valuable method for the detection of the synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 28 (1), 35-40, (2001).
- GRASSI W, FILIPPUCCI E, FARINA A, SALAFFI F, CERVINI C:** Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis*, 60, 98-104, (2001).
- GRASSI W, TITTARELLI E, BLASETTI P, PIRANI O, CERVINI C:** Finger tendon involvement in rheumatoid arthritis: Evaluation with high-frequency sonography. *Arthritis Rheum*, 38 (6), 786-794, (1995).
- GRASSI W, TITTARELLI E, PIRANI O, ALVATRONI D, CERVINI C:** Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 22, 243-247, (1993).
- HAU M, SCHULTZ H, TONY HP, KEBERLE M, JAHNS R, HAERTEN R, JENETT M:** Evaluation of pannus and vascularisation of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum*, 42 (11), 2303-2308, (1999).

- HAWRYSZ DJ, SEVICK-MURACA EM:** Developments toward diagnostic breast cancer imaging using near-infrared optical measurements and fluorescent contrast agents. *Neoplasia*, 2 (5), 388-417, (2000).
- HEIJDE DMFM vd, LEEUWEN MA v, RIEL PLCM v, PUTTE LBA vd:** Radiographic Progression on Radiographs of Hands and Feet During the First 3 Years of Rheumatoid Arthritis Measured According to Sharp's Method (van der Heijde Modification). *J Rheumatol*, 22, 1792-1796, (1995).
- HOPFNER S, TREITL M, KROLAK C, BECKER-GAAB C, DRESEL S, WEISS M, SCHATTENKIRCHNER M, HAHN K:** Diagnostik initialer Veränderungen an der Hand bei Rheumatoider Arthritis - Vergleich der Niederfeld-Magnetresonanztomographie mit 3-Phasen-Skelettszintigraphie und Projektionsradiographie. *Nuklearmedizin*, 41 (3), 135-142, (2002).
- IRVINE S, MUNRO R, PORTER D:** Early referral, diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis*, 58 (8), 510-513, (1999).
- JEVTIC V, WATT I, ROZMAN B, PRESETNIK M, LOGAR D, PRAPROTNIK S, TOMSIC M, SIPEK A, KOS-GOLJA M, SEPE A, JAHR O, DEMSAR F, MUSIKIC P, CAMPION G:** Prognostic value of contrast enhanced Gd-DTPA MRI for development of bone erosive changes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 35 (3), 26-30, (1996).
- JONES G, HALBERT J, CROTTY M, SHANAHAN EM, BATTERHAM M, AHERN M:** The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised placebo-controlled trials. *Rheumatology*, 42 (1), 6-13, (2003).
- JORGENSEN C, CYTEVAL C, ANAYA JM, BARON MP, LAMARQUE JL, SANY J:** Sensitivity of magnetic resonance imaging of the wrist in very early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 11, 163-168, (1993).
- KELLNER H, LIEß H, ZOLLER WG:** 3D-Sonographie an Weichteilen und Gelenken. *Bildgebung*, 61, 130-134, (1994).
- KELLNER H, ZOLLER WG:** Sonographische Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Z Rheumatol*, 52, 80-89, (1993).

- KLARLUND M, OSTERGAARD M, JENSEN KE, MADSEN JL, SKJODT H, LORENZEN I:** Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis*, 59 (7), 521-528, (2000).
- KÖNIG H, SIEPER J, WOLF KJ:** Rheumatoid arthritis: evaluation of hypervascular and fibrous pannus with dynamic MR imaging enhanced with Gd-DTPA. *Radiology*, 176, 473-477, (1990).
- LARSEN A, DALE K, ECK M:** Radiographic evaluation of Rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol*, 18, 481-491, (1977).
- LEE J, LEE SK, SUH JS, YOON M, SONG JH, LEE CH:** Magnetic resonance imaging of the wrist in defining remission of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 24, 1303-1308, (1997).
- LEEUWEN MA v, RIJSWIJK MH v, HEIJDE DMFM vd:** The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol*, 32, 9-13, (1993).
- LINGG G:** Röntgendiagnostik und Computertomographie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Methoden mit Zukunft? *Radiologe*, 36, 600-608, (1996).
- LUND PJ, HEIKAL A, MARICIC MJ, KRUPINSKI EA, WILLIAMS CS:** Ultrasonographic imaging of the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol*, 24, 591-596, (1995).
- MAU W, BORNHANN M, WEBER H:** Arbeitsunfähigkeit im ersten Jahr der chronischen Polyarthritis. Ein Vergleich mit Pflichtmitgliedern der gesetzlichen Krankenversicherung. *Z Rheumatol*, 56 (1), 1-7, (1997).
- MAU W, ZEIDLER H:** Verlauf und Prognose der chronischen Polyarthritis. *Versicherungsmedizin*, 51, 115-121, (1999).
- MERKESDAL S, RUOF J, BERNITT K, SCHÖFFSKI O, ZEIDLER H, MAU W:** Indirect medical costs of rheumatoid arthritis: development within the first three years after onset. *Arthritis Rheum*, 41 (9), 225, (1998).

- MILBRADT H, CALLEJA CANCHO E, QAIYUMI SAA, GALANSKI M:** Sonographie des Handgelenks und der Hand. Radiologe, 30, 360-365, (1990).
- MÜLLER W, ZEIDLER H:** Die klinisch-rheumatologische Untersuchung. Springer, Berlin, (1998).
- NTZIACHRISTOS V, CHANCE B:** Probing physiology and molecular function using optical imaging: applications to breast cancer. Breast Cancer Res, 3 (1), 41-46, (2001).
- OLIVIERI I, BAROZZI L, FAVARO L, PIERRO A, MATTEIS MD, BORGHİ C, PADULA A, FERRI S, PAVLICA P:** Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Arthritis Rheum, 39 (9), 1524-1528, (1996).
- OSTERGAARD M, HANSEN M, STOLTENBERG M, LORENZEN I:** Quantitative assesment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist: An easily obtained MRI score reflects the synovial volume. Br J Rheumatol, 35, 965-971, (1996).
- PINALS RS, MASI AT, LARSEN RA:** Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 24, 1308-1315, (1981).
- PINCUS T, O'DELL JR, KREMER JM:** Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. Ann Intern Med, 131 (10), 768-774, (1999).
- POLISSON RP, SCHOENBERG OI, FISCHMAN A, RUBIN R, SIMON LS, ROSENTHAL D, PALMER WE:** Use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the Assessment of synovialvolume and glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 38 (6), 819-825, (1995).
- PRAPAVAT V, RUNGE W, KRAUSE A, BEUTHAN J, MÜLLER G:** Bestimmung von gewebeoptischen Eigenschaften eines Gelenksystems im Frühstadium der Rheumatoiden Arthritis (in vitro). Minimal Invasive Medizin, 8, 7-16, (1997a).
- PRAPAVAT V, RUNGE W, MANS J, KRAUSE A, BEUTHAN J, MÜLLER G:** Entwicklung eines Fingergelenkphantoms zur optischen Simulation früher entzündlich-rheumatischer Veränderungen. Biomed Tech (Berl.) , 42 (11), 319-326, (1997b).
- QVISTGAARD E, ROGIND H, TORP-PEDERSEN S, TERSLEV L, DANNESKIOLD-SAMSOE B,**

- BLIDDAL H:** Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis*, 60 (7), 690-693, (2001).
- REVEILLE JD, ALARCON GS, FOWLER SE, PILLEMER SR, NEUNER R, CLEGG DO:** HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 39, 1802-1807, (1996).
- SCHEEL AK, KRAUSE A, MESEKE-VON RHEINBABEN I, METZGER G, ROST H, TRESP V, MAYER P, REUSS-BORST M, MÜLLER GA:** Assessment of proximal finger joint inflammation in patients with rheumatoid arthritis, using a novel laser-based imaging technique. *Arthritis Rheum*, 46 (5), 1177-1184, (2002).
- SELL S, ZACHER J, KÖNIG S, GOETHE S:** Sonographie bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. *Ultraschall in Med*, 14, 63-67, (1993).
- SELL S, ZACHER J, KÜSSWETTER W:** Sonographische Untersuchung der Hand bei Patienten mit entzündlich –Rheumatischen Gelenkerkrankungen – sinnvolle Ergänzung des Untersuchungsgangs oder diagnostische Spielerei? *Akt Rheumatol*, 17, 5-10, (1992).
- SHARP JT:** An overview of radiographic analysis of joint damage in rheumatoid arthritis and its use in metaanalysis. *J Rheumatol*, 27 (1), 254-260, (2000).
- SHARP JT, YOUNG DY, BLUHM GB, BROOK A, BROWER AC, CORBETT M, DECKER JL, GENANT HK, GOFTON JP, GOODMAN N, LARSEN A, LIDSKI MD, PUSSILA P, WEINSTEIN AS, WEISSMAN BN:** How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*, 28, 1326-1335, (1985).
- ST.CLAIR EW, WAGNER CL, FASANMADE AA, WANG B, SCHAIBLE T, KAVANAUGH A, KEYSTONE EC:** The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 46 (6), 1451-1459, (2002).
- STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN:** Gesundheitsberichtserstattung. <http://www.gbe-bund.de>, (31.10.2002).

- STENGER AAME, LEEUVEN MA v, HOUTMAN PM, BRUYN GAW, SPEERSTRA F, BARENDSEN BC, VELTHUYSEN E, RIJSWIJK MH v:** Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces Radiographic progression. *British Journal of Rheumatology*, 37, 1157-1163, (1998).
- SUGIMOTO H, TAKEDA A, HYODOH K:** Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology*, 216 (2), 569-575, (2000).
- SYMMONS DP, JONES MA, SCOTT DL, PRIOR P:** Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol*, 25 (6), 1072-1077, (1998).
- TONOLLI-SERABIAN I, POET JL, DUFOUR M, CARASSET S, MATTEI JP, ROUX H :** Magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: comparison with other inflammatory joint diseases and control subjects. *Clinical Rheumatology*, 15 (2), 137-142, (1996).
- VALENTINI:** Kräutermanns aufrichtig getreuer, sorgfältiger und geschwinder Kinder=Arzt. Johann Jacob Beumelburg. Frankfurt, Leipzig, (1740). in: Minet O, Müller G, Beuthan J: Selected papers on optical tomography: fundamentals and applications in Medicine. SPIE Optical Engineering Press, Vol. MS 147, (1998).
- VIERMETZ M, ROTHDAUSCHER G, ALLGAYER B:** Kann die MR-Tomographie das Spektrum der Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen erweitern? 13 Fallbeispiele bei Arthritiden der Hand. *Akt Rheumatol*, 17, 22-26, (1992).
- WALLBERG-JONSSON S, OHMAN ML, DAHLQUIST SR:** Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*, 24 (3), 445-451, (1997).
- WASSENBERG S, RAU R:** Low dose prednisolon therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*, 58, 308-309, (1999).
- WASSENBERG S, RAU R:** Problems in evaluating radiographic findings in rheumatoid arthritis using different methods of radiographic scoring: Examples of difficult

cases and a study design to develop an improved scoring method. J Rheumatol, 22, 1990-1997, (1995).

WEINBLATT ME, KREMER JM, BANKHURST AD: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion Protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexat. N Engl J Med, 340, 253-259, (1999).

YOUNG A, DIXEY J, COX N, DAVIES P, DEVLIN J, EMERY P, GALLIVAN S, GOUGH A, JAMES D, PROUSE P, WILLIAMS P, WINFIELD J: How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Rheumatology, 39 (6), 603-611, (2000).

Liste der Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
CCD	charge coupled device
CIJD	chronic inflammatory joint diseases
cw	continous wave
DIP	distales Interphalangealgelenk
HLA	human leukozyte antigen
Ig	Immunglobulin
IP	Interphalangealgelenk
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
LMTB	Institut für Laser- und Medizintechnologie GmbH, Berlin
MCP	Metacarpophalangeal-Gelenk
MHz	Megahertz
MIP	maximal intensity projection
µm	Micrometer
MRT	Magnetresonanztomographie
nm	Nanometer
PIP	proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasisarthritis
REX	Rheuma Explorer
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SAL	Synthetic Aperture Linking
TNF	Tumornekrosefaktor
UCTD	Undifferentiated Connective Tissue Disease
US	Ultraschall

Terminologie

Arthritische Weichteilzeichen:

Zu den Arthritischen Weichteilzeichen im Röntgenbild gehören die spindelförmige Weichteilschwellung der Interphalangealgelenke, die periartikuläre Verdichtung durch Gelenkkapselschwellung und Gelenkspaltverbreiterung bei Vorliegen eines Ergusses.

Arthritische Kollateralphänomene:

Zu den arthritischen Kollateralphänomenen gehört die gelenknahe Demineralisation der Röhrenknochen im Röntgenbild.

Arthritische Direktzeichen:

Zu den arthritischen Direktzeichen im Röntgenbild gehören Gelenkspaltverschmälerung, Konturveränderungen wie die Erosion, Destruktionen und Mutilationen des Gelenks.

Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Gerd R. Burmester und Herrn Prof. Dr. med. Andreas Krause für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Patientenrekrutierung danken. In diesem Zusammenhang auch vielen Dank an das freundliche Team der Rheumatologischen Poliklinik der Charité, das mir bei der Beschaffung der Patientenakten behilflich war.

Den Physikern des Instituts für Laser- und Medizintechnologie, Herrn Dr. rer. nat. Stefan Baier, Herrn Dr. rer. nat. Till Luhmann, Herrn Dr. rer. nat. Ingolf Mesecke-von Rheinbaben und Herrn Dr. rer. nat. Bernd Eppich danke ich für die Betreuung der technischen Seite der SAL-Untersuchung.

Herrn PD Dr. med. Matthias Bollow und Herrn PD Dr. med. Dieter Loreck danke ich für die Unterstützung bei der Befundung der Röntgen- und MRT-Bilder.

Für die Rückversicherung bei der statistischen Auswertung der REX-Software danke ich Frau Prof. rer. nat. Gerda Siebert vom Institut für Statistik der Charité.

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. Marina Backhaus für die außerordentliche Betreuung der Arbeit über den gesamten Zeitraum, die nette Zusammenarbeit, für ihre Engelsgeduld und tatkräftige Unterstützung.

Zuletzt danke ich Daniela Hess für viele Nächte der Zusammenarbeit und meinem Verlobten Philipp Fleischhauer für die Hilfe beim Layout und das Hochhalten der Motivation.

Lebenslauf

Susanne Blind

geboren am 08/04/1974

in Oberhausen

1984-1993	Albertus-Magnus-Gymnasium, Viersen
06/1993	Abitur
03/1994	Immatrikulation an der Freien Universität Berlin
03/1996	Physikum
03/1996	Hauptstudium an der Humboldt-Universität Berlin
07-10/1996	Famulatur Chirurgie St. Irmgardis-Krankenhaus, Süchteln
03/1997	1. Staatsexamen
07-08/1997	Famulatur Pädiatrie Kinderklinik St.Nikolaus, Viersen
03-04/1998	Famulatur Allgemeinmedizin Gemeinschaftspraxis Dr. Weisel / Dr. Resch, Fischbachau
08-09/1999	Famulatur Pädiatrie Klinikum Berlin Buch
03/2000	2. Staatsexamen
10/2000-02/2001	Praktisches Jahr Pädiatrie Universitätsklinikum Graz, Österreich
02-06/2001	Praktisches Jahr Chirurgie Royal Melbourne Hospital, Australien
06-09/2001	Praktisches Jahr Innere Medizin Charité Berlin
11/2001	3. Staatsexamen
04/2002-09/2003	Ärztin im Praktikum an der Klinik für Strahlentherapie der Charité. Mitarbeit im Multimediaprojekt SYMPOL
10/2003-12/2003	Wissenschaftl. Mitarbeiterin an der Klinik für Strahlentherapie der Charité im Multimediaprojekt SYMPOL

Erklärung an Eides statt

Hiermit versichere ich, diese Dissertation selbständig und ohne unzulässige Hilfe anderer angefertigt zu haben.

Susanne Blind